

**This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

**Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.**

**Defects in the images may include (but are not limited to):**

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001年5月3日 (03.05.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/30757 A1

(51) 国際特許分類: C07D 213/30,  
277/26, 277/28, 277/32, 277/44, 215/14, 215/56, 307/52,  
513/04, 263/56, 417/04, 417/06, 417/12, 417/14, 285/08,  
498/06, 471/04, 237/28, 409/12, A61K 31/426, 31/427,  
31/47, 31/341, 31/437, 31/423, 31/44, 31/433, 31/4439,  
31/4709, 31/4738, 31/4375, 31/502, 31/5383, A61P 31/04,  
G01N 33/15, 33/50

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/07565

(22) 国際出願日: 2000年10月27日 (27.10.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
09/428,466 1999年10月28日 (28.10.1999) US  
特願平 2000-326713  
2000年10月26日 (26.10.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): マイ  
クロサイドファーマシューティカルズ インコー  
ポレイテッド (MICROCIDE PHARMACEUTICALS,  
INC.) [US/US]; 94043 カリフォルニア州 マウンテン  
ビュー モード アベニュー 850 California (US). 第一  
製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO.,  
LTD.) [JP/JP]; 〒103-8234 東京都中央区日本橋3丁目  
14番10号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): リーガー ロジャー  
(LEGER, Roger) [CA/CA]; J4R 2V8 ケベック州 セン

トランバート アッパー エディソン 202 Quebec (CA).  
ワトキンス ウィリアム ジョン (WATKINS, William  
John) [US/US]; 94087 カリフォルニア州 サニエヴィ  
ル オネイダ ドライブ 626 California (US). ツアン ジ  
エ イソン チジア (ZHANG, Jason Zhijia) [US/US]; 94404  
カリフォルニア州 フォスター シティ クレイン アベ  
ニュー 770 California (US). レナウト マス エリック  
(RENAU, Thomas Eric) [US/US]; 95051 カリフォルニ  
ア州 サンタ クララ ベッパリー ツリー レイン #224 900  
California (US). リー ヴィング ジャック (LEE, Ving  
Jack) [US/US]; 94024 カリフォルニア州 ロス アルトス  
カーボ コート 1335 California (US). 太田敏晴 (OHTA,  
Toshiharu) [JP/JP]. 中山 清 (NAKAYAMA, Kiyoshi)  
[JP/JP]. 石田洋平 (ISHIDA, Yohhei) [JP/JP]. 大塚雅己  
(OHTSUKA, Masami) [JP/JP]. 川戸晴子 (KAWATO,  
Haruko) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西  
1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発セン  
ター内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 今村正純, 外 (IMAMURA, Masazumi et al.)  
; 〒104-0031 東京都中央区京橋一丁目5番5号 KRFビ  
ル5階 Tokyo (JP).

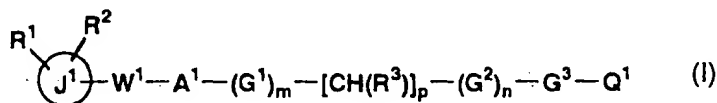
(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,  
IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,  
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT,  
RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,

[続葉有])

(54) Title: DRUG DISCHARGE PUMP INHIBITORS

(54) 発明の名称: 薬剤排出ポンプ阻害薬



(57) Abstract: Drugs for preventing and/or treating microbial infectious diseases which contain, as the active ingredient, com-  
pounds represented by the formula (I), physiologically acceptable salts thereof or hydrates of the same and have an effect of making  
a microorganism having acquired tolerance to a drug non-tolerant. In said formula R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> independently represent each hydro-  
gen, halogeno, carboxy, etc.; J<sup>1</sup> represents 5- or 6-membered heteroaryl; W<sup>1</sup> represents -CH=CH-, -CH≡CH-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, etc.; A<sup>1</sup>  
represents phenylene, pyridinedyl, furandyl, etc.; G<sup>1</sup> represents oxygen, carbonyl, ethynyl, etc.; p is an integer of from 0 to 3; G<sup>2</sup>  
represents phenylene, furandyl, tetrahydrofurandyl, etc.; G<sup>3</sup> represents -CH<sub>2</sub>- or a single bond; m and n represent each an integer of  
0 or 1; and Q<sup>1</sup> represents an acidic group.

[続葉有]

WO 01/30757 A1



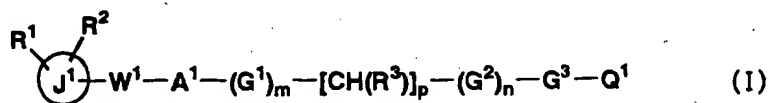
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(57) 要約:

下記の一般式 (I):



〔式中、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基などを示し； $\text{J}^1$ は5員又は6員の芳香族ヘテロ環を示し； $\text{W}^1$ は $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}\equiv\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ などを示し； $\text{A}^1$ はフェニレン基、ピリジンジイル基、フランジイル基などを示し； $\text{G}^1$ は酸素原子、カルボニル基、エチニル基などを示し、 $p$ は0から3の整数を示し； $\text{G}^2$ はフェニレン基、フランジイル基、テトラヒドロフランジイル基などを示し； $\text{G}^3$ は $-\text{CH}_2-$ 又は単結合を示し； $m$ 及び $n$ は0又は1の整数を示し；及び $\text{Q}^1$ は酸性基を示す〕で表される化合物、生理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物を有効成分として含み、薬剤耐性を獲得した微生物を脱耐性化させる作用を有する微生物感染症の予防及び／又は治療のための医薬。

## 明 細 書

## 薬剤排出ポンプ阻害薬

## 技術分野

本発明は、微生物感染症の予防や治療に有用な医薬の発明に関する。

## 背景技術

微生物による感染症の予防や治療のためにこれまで数多くの抗菌薬が開発され、 $\beta$ -ラクタム系（ペニシリン系、セフェム系、モノバクタム系、カルバペネム系、ベネム系）、アミノグリコシド系、キノロン系、マクロライド系、テトラサイクリン系、リファマイシン系、クロラムフェニコールあるいはホスホマイシン等の薬剤が実用化されてきた。一方、臨床における抗菌薬の使用量の増加に伴い、これら抗菌薬に対する耐性菌の出現が顕著になり、感染症治療における重大な問題となっている。

耐性菌による感染症の中で、特に難治性あるいは重症感染症例で問題となっている菌種として、緑膿菌及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）を挙げることができる。これらの菌種に対し、治療上有効な抗菌薬は現在限られており、現行の薬剤で将来にわたり治療効果が期待できるか否かは定かではない。特に、薬剤耐性緑膿菌に対しては、特効的に効果が期待できる薬剤は存在しないのが現状である。高齢化あるいは臓器移植、抗癌治療等の高度医療の普及に伴い、特に免疫力の低下した患者において頻発する感染症、いわゆる日和見感染症が医療現場では極めて大きな問題となっており、上記耐性菌への対策は急務を要する状況である。

一方、近年、耐性菌の耐性機構の解析研究によって、細菌の薬剤排出機構として薬剤排出ポンプの存在が認知されてきた。古くは1980年にLevyのグループによってテトラサイクリン系の抗菌薬を特異的に菌体外に排出するポンプが



同定され、テトラサイクリン耐性の主たる要因として注目された (L. McMurry, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 77, 3974, 1980)。さらに最近の研究によって、大腸菌、緑膿菌、枯草菌、ブドウ球菌、肺炎球菌ならびに淋菌における多剤排出型の薬剤排出ポンプの存在が報告された。なかでも、相同性を有する緑膿菌の薬剤排出ポンプとして現在までに4種の多剤排出型ポンプが報告されており、緑膿菌が本来的に示すところの薬剤低感受性の要因になっていると考えられてきている (K. Poole et. al, J. Bacteriol., 175, 7363, 1993; K. Poole et. al, M. Microbiol., 21, 713, 1996; T. Kohler et. al, M. Microbiol., 23, 345, 1997; T. Kohler et. al, M. Microbiol., 23, 345, 1997; T. Mine et. al, Antimicrob. Agents Chemother., 43, 415, 1999)。

緑膿菌の薬剤排出ポンプは、 $\beta$ -ラクタム、テトラサイクリン、クロラムフェニコールあるいはキノロン系等をはじめとした多種の薬剤を菌体外に排出し、緑膿菌の薬剤耐性に寄与している。

この問題を克服するためには、耐性化の要因である薬剤排出ポンプによる耐性を回避可能な新規骨格を有する抗菌薬を開発するか、あるいは薬剤排出ポンプの機能を阻害することによって既存の抗菌薬を有効にする併用薬を開発することが有効な手段と考えられる。

近年、ラショナルドラッグデザインは創薬における重要なアプローチとして認識されている。本方法は大きく二つのカテゴリーに分類することができる。一つは標的となる蛋白質等の3次元的情報が解明されている場合に適用される方法であり、そのデータを基にして新規な化合物をデザインしていくものである。この場合、リガンドが結合した状態で結晶構造が解かれていれば、デザインはより容易になる。もう一つの方法は、標的の座標が明らかではない場合に適用する方法である。この場合、活性を示す化合物とその周辺化合物の構造活性相関、ならびにそれらの3次元構造をもとにモデリングを行い、新しいデザインに活かしていく方法が採用される。

後者のうち代表的な手法として、例えば下記のパログラム等を用いた方法を挙

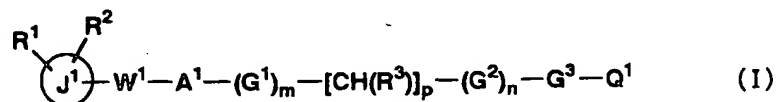
げることができる：CATALYST™ (Greene et al., J. Chem. Inf. Comp. Sci., 1994, 34, 1297-1308), DISCO (Martin Y.C., et al., J. Comp. Aided Mol. Design, 1993, 7, 83-102), COMFA (Cramer R.D., J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, 5959-5967)。  
これらのプログラムを用い構造活性相関の情報と構造を入力、解析することで活性発現に必要な条件を示す3次元座標(ファーマコフォア)を得ることができる。  
正確なファーマコフォアの使用は、デザインの精度を向上させ、効率よく有効な薬剤を獲得するのに大きく貢献する。また、得られたファーマコフォアを用いて化合物の活性予測も行うことができる。最近、このようなアプローチが活発に行われており、例えば W098/04913 にその背景等、また、実施化及び実用化の例について記されている。

#### 発明の開示

本発明は、病原微生物の治療効果を改善させる新規な感染症治療薬、とりわけ、抗微生物剤に対して耐性を獲得した微生物に作用して薬剤排出ポンプを阻害することによりその微生物を脱耐性化させ、抗微生物剤の予防及び／又は治療効果を増強するための医薬を提供することを課題としている。

本発明者らは上記の課題を課題を解決すべく鋭意研究を行い、耐性を獲得した緑膿菌を用い、薬剤耐性克服作用の向上を指標にして新規ならびに既知化合物群より耐性克服効果を有する化合物群を選抜し、その誘導体を製造してその活性を鋭意検討した。さらに、誘導体のコンホメーション解析及び活性との関連づけを行う手法を用いることにより、特定の座標で示されるファーマコフォアを構築することに成功し、本ファーマコフォアを満たす化合物が緑膿菌薬剤排出ポンプ阻害活性を有することを見出した。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである

すなわち、本発明は、下記的一般式 (I)：



〔式中、 $R^1$ 及び $R^2$ はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を示すか、あるいは $R^1$ 及び $R^2$ が互いに結合してそれらが置換する $J^1$ の2個の隣接する環構成原子とともに形成する5～7員の飽和又は不飽和の環を示し；

$R^3$ は水素原子、水酸基、又はアルコキシ基を示し；

$J^1$ は5員又は6員の芳香族ヘテロ環を示し；

$W^1$ は $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONH}-$ 及び $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ からなる群から選ばれる基（上記の基の左側が $J^1$ の環構成原子に結合する）又は単結合を示し；

$A^1$ は置換基を有していてもよいフェニレン基、置換基を有していてもよいピリジンジイル基、置換基を有していてもよいフランジイル基、置換基を有していてもよいチオフェンジイル基、置換基を有していてもよいベンゾフランジイル基、置換基を有していてもよいベンゾ[b]チオフェンジイル基、置換基を有していてもよいベンゾオキサゾールジイル基、置換基を有していてもよいベンゾチアゾールジイル基、置換基を有していてもよいピリド[1, 2-a]ピリミジンジイル基、置換基を有していてもよいキナゾリンジイル基、置換基を有していてもよいベンゾトリアジンジイル基、置換基を有していてもよい2H-クロメンジイル基、置換基を有していてもよいキノリン-4-オンジイル基、置換基を有していてもよいアザキノリン-4-オンジイル基、置換基を有していてもよいキノリンジイル基、置換基を有していてもよいチアジアゾロ[3, 2-a]ピリミジンジイル基、又は置換基を有していてもよいチアゾロ[3, 2-a]ピリミジンジイル基を示し；

$G^1$ は酸素原子、カルボニル基、エチニル基、 $-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)-\text{CO}-$ 、 $-(\text{CH}_2)-\text{N}(\text{R}^5)-\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^8)-$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^9)-$ 、 $-\text{C}(=\text{CHR}^{10})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{12})-$ 、 $-\text{NHCO}-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})-$ 、 $-\text{CONH}-\text{C}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})-$ 、又は $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_q-$ （式中、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、及び $\text{R}^9$ はそれぞれ独立に水素原子、水酸基、又は置換基を有していてもよいアルキル基を示し； $\text{R}^{10}$ はシアノ基、カルボキシ基、又は置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基を示し； $\text{R}^{11}$ 及び $\text{R}^{12}$ はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、又は置換基を有していてもよいアリール基を示すか、あるいは $\text{R}^{11}$ 及び $\text{R}^{12}$ が互いに結合して形成する環を示し； $\text{R}^{13}$ 及び $\text{R}^{14}$ はそれぞれ独立に水素原子又はアルキル基を示すか、あるいは $\text{R}^{13}$ 及び $\text{R}^{14}$ が互いに結合して形成するアルキレン基を示し； $\text{R}^{15}$ 及び $\text{R}^{16}$ はそれぞれ独立に水素原子又はアルキル基を示すか、あるいは $\text{R}^{15}$ 及び $\text{R}^{16}$ が互いに結合して形成するアルキレン基を示し； $q$ は0～5の整数を示す）を示し；

$p$ は0から3の整数を示し；

$G^2$ は置換基を有していてもよいフェニレン基、置換基を有していてもよいフランジイル基、置換基を有していてもよいテトラヒドロフランジイル基、置換基を有していてもよいピリジンジイル基、置換基を有していてもよいチアゾリンジイル基、置換基を有していてもよいイソオキサゾリンジイル基、置換基を有していてもよい1,3-ジオキサランジイル基、置換基を有していてもよいチオフェンジイル基、置換基を有していてもよいピリミジンジイル基、 $-\text{C}(\text{R}^{17})=\text{C}(\text{R}^{18})-[\text{C}(\text{R}^{19})=\text{C}(\text{R}^{20})]_y-$ （式中、 $\text{R}^{17}$ 、 $\text{R}^{18}$ 、 $\text{R}^{19}$ 、及び $\text{R}^{20}$ はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、又は置換基を有していてもよいアリール基を示すか、あるいは $\text{R}^{17}$ と $\text{R}^{18}$ とが互いに結合して形成する環、及び／又は $\text{R}^{19}$ と $\text{R}^{20}$ と互いに結合して形成する環を示し、 $y$ は0から3の整数を示す）、又は $-\text{C}(\text{R}^{21})(\text{R}^{22})-\text{C}(\text{R}^{23})(\text{R}^{24})-$ （式中、 $\text{R}^{21}$ 、 $\text{R}^{22}$ 、 $\text{R}^{23}$ 、及び $\text{R}^{24}$ はそれぞれ独立に水素原子、フェニル基、又は炭素数1～6の

アルキル基を示すか、 $R^{21}$ と $R^{22}$ とが互いに結合して形成する環及び／又は、 $R^{23}$ と $R^{24}$ とが互いに結合して形成する環を示す。あるいは $R^{21}$ と $R^{23}$ とが互いに結合して形成する環を示す)を示し；

$G^3$ は $-CH_2-$ 又は単結合を示し；

$m$ 及び $n$ はそれぞれ独立に0又は1の整数を示し；及び

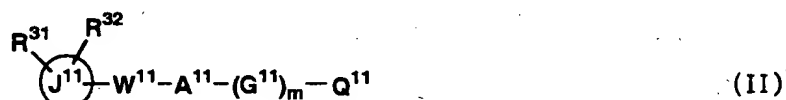
$Q^1$ は酸性基を示す)で表される化合物、生理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物を有効成分として含む微生物感染症の予防及び／又は治療のための医薬を提供するものである。

別の観点からは、上記の一般式(I)で表される化合物、生理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物を有効成分として含み、薬剤耐性を獲得した微生物を脱耐性化させるための医薬；及び上記の一般式(I)で表される化合物、生理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物を有効成分として含み、抗微生物薬の作用を増強するための医薬が提供される。これらの発明において、微生物が緑膿菌である医薬は本発明の好ましい態様である。また、上記の一般式(I)で表される化合物、生理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物と抗微生物薬とを含む微生物感染症の予防及び／又は治療のための医薬組成物が本発明により提供される。

さらに別の観点からは、微生物感染症の予防及び／又は治療方法であって、上記の一般式(I)で表される化合物、生理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；抗微生物薬に対して耐性を獲得した微生物を脱耐性化させる方法であって、上記の一般式(I)で表される化合物、生理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物の有効量を該微生物に接触させる工程を含む方法；抗微生物薬に対する微生物の耐性獲得を阻害する方法であって、上記の一般式(I)で表される化合物、生理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物の有効量を該微生物に接触させる工程を含む方法；微生物の抗微生物薬に対する感受性を増大させる方法であって、上記の一般式(I)で表される化合物、生理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物の有効量を該微生物に接触させる工程を含む方法；及び、抗微生物薬の作

用を増強する方法であって、上記の一般式 (I) で表される化合物、生理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。上記一般式 (I) で表される化合物、生理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物は、通常、1 又は 2 種以上の抗微生物薬と同時に、別々に、又は経時的に投与される。また、上記医薬の製造のための上記の一般式 (I) で表される化合物、生理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物の使用が提供される。

上記の発明に加えて、本発明により、下記の一般式 (II)：



〔式中、 $R^{31}$  及び  $R^{32}$  はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を示すか、あるいは  $R^{31}$  及び  $R^{32}$  が互いに結合してそれらが置換する  $J^{11}$  の 2 個の隣接する環構成原子とともに形成する 6 員環を示し；

$J^{11}$  は 5 員又は 6 員の芳香族ヘテロ環を示し；

$W^{11}$  は  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONH}-$ 、及び  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$  からなる群から選ばれる基（上記の基の左側が  $J^{11}$  の環構成原子に結合する）又は単結合を示し；

$A^{11}$  は置換基を有していてもよいピリジンジイル基、置換基を有していてもよいピリド [1, 2-a] ピリミジンジイル基、置換基を有していてもよいキノリン-4-オンジイル基、置換基を有していてもよいアザキノリン-4-オンジイル基、置換基を有していてもよいキノリンジイル基、置換基を有していてもよ

いチアアゾロ [3, 2-a] ピリミジンジイル基、又は置換基を有していてもよいチアゾロ [3, 2-a] ピリミジンジイル基を示し；

$G^{11}$  は酸素原子、カルボニル基、エチニル基、 $-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{33})\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{34})-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^{35})-$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{36})-$ 、 $-\text{C}(=\text{CHR}^{37})-$ 、又は $-\text{C}(\text{R}^{38})=\text{C}(\text{R}^{39})-$ （式中、 $\text{R}^{33}$ 、 $\text{R}^{34}$ 、 $\text{R}^{35}$ 、 $\text{R}^{36}$ 、 $\text{R}^{37}$ 、 $\text{R}^{38}$ 、及び $\text{R}^{39}$ はそれぞれ独立に水素原子又は置換基を有していてもよいアルキル基を示す）を示し；

$m$  は 0 又は 1 の整数を示し；及び

$Q^{11}$  は酸性基を示す）で表される化合物又はその塩、及び上記の一般式 (II) で表される化合物、生理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物を有効成分として含む医薬が提供される。

さらに本発明によれば、以下の 4 つのサイトを以下の許容範囲内：

Site	Feature	x (Å)	y (Å)	z (Å)	Tolerance (Å)
1	Hydrophobic	8.839	-0.324	1.49	2
2	Hydrophobic	4.819	1.836	-0.29	1.7
3	Hydrophobic	-1.722	-0.964	0.89	1.7
4	Negative Ionizable	-8.636	-1.067	-2.554	2

で占有する部分構造を有し、緑膿菌薬剤排出ポンプ阻害作用を有する化合物、その塩、又はそれらの水和物が提供される。

この発明の好ましい態様によれば、上記化合物、その塩、又はそれらの水和物の緑膿菌薬剤排出ポンプ阻害活性（MPC 4：緑膿菌薬剤排出ポンプ阻害活性とは抗菌剤の菌に対する最小発育阻止濃度を四分の一に低減するのに必要な薬剤の最低濃度を意味する）は約  $40 \mu\text{g}/\text{mL}$  以下、好ましくは  $10 \mu\text{g}/\text{mL}$  以下、さらに好ましくは  $1 \mu\text{g}/\text{mL}$  以下である。

また、別の観点からは、本発明により、上記の化合物、生理学的に許容される

その塩、又はそれらの水和物を含む薬剤排出ポンプ阻害剤が提供される。また、緑膿菌薬剤排出ポンプ阻害活性を有する化合物をスクリーニングする方法であって、コンピュータプログラムにより、及び／又は実験的な3次元構造解析により被験化合物の部分構造が上記の4つのサイトを上記の許容範囲内で占有するか否かを判定する工程を含む方法が本発明により提供される。

さらに本発明により、上記スクリーニングにより得られた化合物を含む緑膿菌薬剤排出ポンプ阻害剤が本発明により提供される。このようにしてスクリーニングされた化合物については、緑膿菌薬剤排出ポンプ阻害活性(MPC4)が40  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下、好ましくは10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下、さらに好ましくは1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であることを確認することが好ましい。

上記の4つのサイトを上記の許容範囲内で占有する部分構造を有し、薬剤排出ポンプ阻害作用を有する化合物又はその塩としては、上記の一般式(I)又は一般式(II)の化合物あるいはそれらの塩を挙げることができる。

#### 図面の簡単な説明

第1図は、CATALYST™のファーマコフォア(Hypothesis)発生機能の一つであるCATALYST/HipHopを用い、表2に示す化合物からファーマコフォアを算出し、得られた結果のうち最も妥当性の高いファーマコフォアを示した図である。

第2図は、第1図に示したファーマコフォアに表2に示すすべての化合物を重ね合わせた結果を示した図である。

第3図は、実施例1の化合物を第1図に示したファーマコフォアに重ね合わせた結果を示した図である。

第4図は、実施例10の化合物を第1図に示したファーマコフォアに重ね合わせた結果を示した図である。

第5図は、実施例15の化合物を第1図に示したファーマコフォアに重ね合わせた結果を示した図である。



第6図は、実施例27の化合物を第1図に示したファーマコフォアに重ね合わせた結果を示した図である。

第7図は、実施例37の化合物を第1図に示したファーマコフォアに重ね合わせた結果を示した図である。

第8図は、実施例49の化合物を第1図に示したファーマコフォアに重ね合わせた結果を示した図である。

第9図は、実施例70の化合物を第1図に示したファーマコフォアに重ね合わせた結果を示した図である。

#### 発明を実施するための最良の形態

本明細書において用いられる用語の意味は以下のとおりである。「アルキル基」又はアルキル部分を含む置換基（例えばアルコキシ基など）におけるアルキル部分は、特に言及しない場合には、直鎖状、分枝鎖状、環状、又はそれらの組み合わせのいずれでもよい。アルキル基は、特に言及しない場合には、炭素数1から8個、好ましくは1から6個程度であり、これを「低級」と呼ぶ場合もある。より具体的には、アルキル基として、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、シクロブチル基、シクロプロピルメチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、シクロペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、イソヘキシル基、シクロヘキシル基、*n*-ヘプチル基、*n*-オクチル基などを挙げることができる。「ハロゲン原子」と言う場合には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれでもよい。

アリール基としては、炭素数5から14のアリール基、好ましくは炭素数5から10のアリール基（例えば、ベンゼン環、ナフタレン環）を挙げるができる。アリール環は単環又は縮合環のいずれでもよい。

ヘテロ環基としては、酸素原子、硫黄原子、窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1～4個有し、環を構成する総原子数が3～10のヘテロ環の残基を用いるこ

とができる。ヘテロ環基を構成するヘテロ環としては、例えば、フラン環、ジヒドロフラン環、テトラヒドロフラン環、ピラン環、ジヒドロピラン環、テトラヒドロピラン環、ベンゾフラン環、イソベンゾフラン環、クロメン環、クロマン環、イソクロマン環、チオフェン環、ベンゾチオフェン環、ピロール環、ピロリン環、ピロリジン環、イミダゾール環、イミダゾリン環、イミダゾリジン環、ピラゾール環、ピラゾリン環、ピラゾリジン環、トリアゾール環、テトラゾール環、ビリジン環、ビリジノキシド環、ビペリジン環、ピラジン環、ビペラジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、インドリジン環、インドール環、インドリン環、イソインドール環、イソインドリン環、インダゾール環、ベンゾイミダゾール環、プリン環、キノリジン環、キノリン環、フタラジン環、ナフチリジン環、キノキサリン環、キナゾリン環、シンノリン環、プテリジン環、オキサゾール環、オキサゾリジン環、イソキサゾール環、イソキサゾリジン環、チアゾール環、ベンゾチアゾール環、チアジリジン環、イソチアゾール環、イソチアゾリジン環、ジオキサン環、ジチアン環、モルホリン環、チオモルホリン環、フタルイミド環などを挙げることができる。

本明細書において、ある官能基について「置換基を有していてもよい」という場合には、その官能基が1又は2個以上の置換基を有していてもよいことを意味する。置換基の個数、種類、及び置換位置は特に限定されず、2種以上の置換基が存在する場合にはそれらは同一でも異なってもよい。置換基としては、例えば、アルキル基；アルケニル基（好ましくは炭素数2～8、より好ましくは炭素数2～6、特に好ましくは炭素数2～5であり、例えば、ビニル基、アリル基、2-ブテニル基、3-ペンテニル基など）、アルキニル基（好ましくは炭素数2～8、より好ましくは2～6、特に好ましくは2～5であり、例えば、プロパルギル基、3-ペンチニル基など）、アリール基（好ましくは炭素数6～14、より好ましくは炭素数6～12、特に好ましくは炭素数6～10であり、例えば、フェニル基、ナフチル基など）、アラルキル基（好ましくは炭素数7～15、好ましくは炭素数7～13、より好ましくは炭素数7～11、さらに好ましくは炭素数7

～9であり、例えば、ベンジル基、 $\alpha$ -メチルベンジル基、2-フェニルエチル基、ナフチルメチル基など)、アミノ基、置換アミノ基(好ましくは炭素数0～16、より好ましくは炭素数0～12、特に好ましくは炭素数0～8であり、例えば、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジベンジルアミノ基など)、アルコキシ基(好ましくは炭素数1～8、より好ましくは炭素数1～6、特に好ましくは炭素数1～4であり、例えば、メトキシ基、エトキシ基、ブトキシ基など)、アリーロキシ基(好ましくは炭素数6～14、より好ましくは炭素数6～12、特に好ましくは炭素数6～10であり、例えば、フェニロキシ基、2-ナフチロキシ基など)、アシル基(好ましくは炭素数1～14、より好ましくは炭素数1～12、特に好ましくは炭素数1～10であり、例えば、アセチル基、ベンゾイル基、ホルミル基、ヒバロイル基など)、アルコキシカルボニル基(好ましくは炭素数2～9、より好ましくは炭素数2～7、特に好ましくは炭素数2～5であり、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基など)、アリーロキシカルボニル基(好ましくは炭素数7～15、より好ましくは炭素数7～13、特に好ましくは炭素数7～11であり、例えば、フェニロキシカルボニル基など)、アシルオキシ基(好ましくは炭素数2～15、より好ましくは炭素数2～13、特に好ましくは炭素数2～11であり、例えば、アセトキシ基、ベンゾイルオキシ基など)、アシルアミノ基(好ましくは炭素数2～15、より好ましくは炭素数2～13、特に好ましくは炭素数2～11であり、例えば、アセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基など)、アルコキシカルボニルアミノ基(好ましくは炭素数2～9、より好ましくは炭素数2～7、特に好ましくは炭素数2～5であり、例えば、メトキシカルボニルアミノ基など)、アリーロキシカルボニルアミノ基(好ましくは炭素数7～15、より好ましくは炭素数7～13、特に好ましくは炭素数7～11であり、例えば、フェニロキシカルボニルアミノ基など)、スルホニルアミノ基(好ましくは炭素数1～14、より好ましくは炭素数1～12、特に好ましくは炭素数1～10であり、例えば、メタンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基など)、スルファモイル基(好ましくは炭素数

0～14、より好ましくは炭素数0～12、特に好ましくは炭素数0～10であり、例えば、スルファモイル基、メチルスルファモイル基、ジメチルスルファモイル基、フェニルスルファモイル基など)、カルバモイル基(好ましくは炭素数1～14、より好ましくは炭素数1～12、特に好ましくは炭素数1～10であり、例えば、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、フェニルカルバモイル基など)、アルキルチオ基(好ましくは炭素数1～8、より好ましくは炭素数1～6、特に好ましくは炭素数1～4であり、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基など)、アリールチオ基(好ましくは炭素数6～14、より好ましくは炭素数6～12、特に好ましくは炭素数6～10であり、例えば、フェニルチオ基など)、スルホニル基(好ましくは炭素数1～14、より好ましくは炭素数1～12、特に好ましくは炭素数1～10であり、例えば、メシル基、トシル基など)、スルフィニル基(好ましくは炭素数1～14、より好ましくは炭素数1～12、特に好ましくは炭素数1～10であり、例えば、メタンスルフィニル基、ベンゼンスルフィニル基など)、ウレイド基(好ましくは炭素数1～14、より好ましくは炭素数1～12、特に好ましくは炭素数1～10であり、例えば、ウレイド基、メチルウレイド基、フェニルウレイド基など)、リン酸アミド基(好ましくは炭素数1～14、より好ましくは炭素数1～12、特に好ましくは炭素数1～10であり、例えば、ジエチルリン酸アミド、フェニルリン酸アミドなど)、ヒドロキシ基、メルカプト基、ハロゲン原子、シアノ基、スルホ基、カルボキシル基、ニトロ基、オキソ基、ヒドロキサム酸基、スルフィノ基、ヒドラジノ基、ヘテロ環基などが挙げられる。これらの置換基は、さらに上記に例示した置換基を1又は2個以上有していてもよい。

$R^1$ 及び $R^2$ が示すアルキル基としては、炭素数1から8の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基、好ましくは炭素数1から5の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基(例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、又は *n*-ペンチル基など)、あるいは炭素数3から8の環状アルキル基、好ましくは炭素数3から5の環状アルキ

ル基（例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、又はシクロペンチル基など）を挙げることができる。環状アルキル基の環上には、例えばアルキル基、ハロゲン原子などが置換していてもよい。

$R^1$  及び  $R^2$  が示すアリール基としては、炭素数 5 から 14 のアリール基を示し、好ましくは炭素数 5 から 10 のアリール基（例えば、ベンゼン環、ナフタレン環）を挙げることができる。アリール基の環上にアルキル基、水酸基、ハロゲン原子などが置換していてもよい。

$R^1$  及び  $R^2$  が示すヘテロ環基としては、環構成原子数が 3 から 8 個、好ましくは 3 から 6 個のヘテロ環基を用いることができ、飽和、部分飽和、又は芳香環のいずれもでよい。ヘテロ環基に結合する置換基としては、例えば tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基などを挙げることができる。

$R^1$  及び  $R^2$  が結合して形成する環は、飽和、部分飽和、又は縮合芳香環のいずれでもよく、好ましくは 6 員環であり、その環上には 1 又は 2 個以上の置換基が存在していてもよい。例えば、両者が結合して縮合ベンゼン環、縮合ピリジン環、縮合テトラヒドロピリジン環を形成するか、あるいは両者が結合してテトラメチレン基、プタモノエニレン基、プタジエニレン基又はアザプタジエニレン基などを形成することが好ましく、環上にはハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、炭素数 1～3 のアルキル基などが置換していてもよい。

$R^3$  としては水素又は水酸基が好ましい。

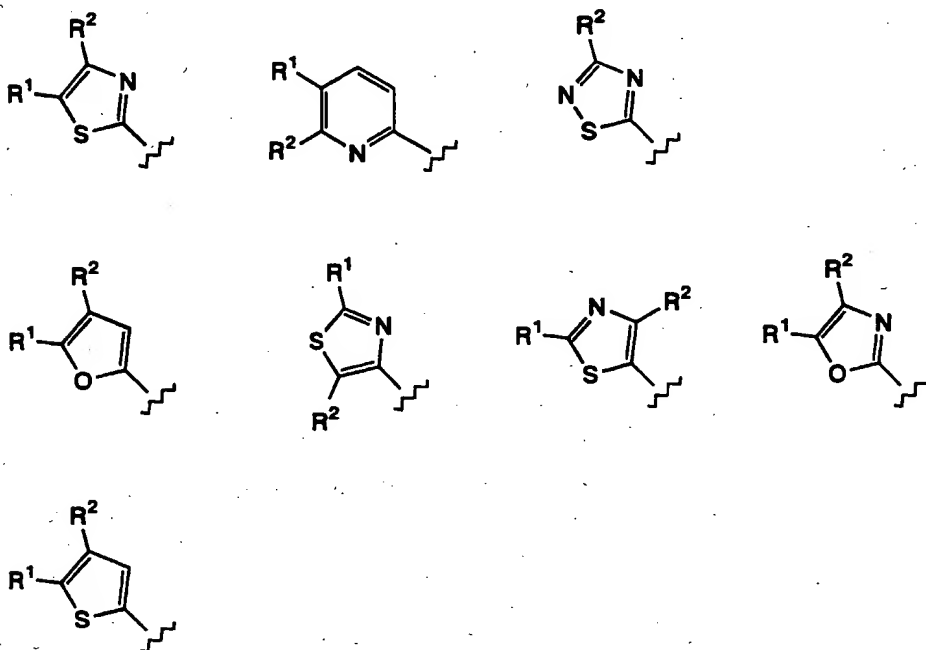
$J^1$  が示す 5 員又は 6 員の芳香族ヘテロ環としては、硫黄原子、窒素原子、及び酸素原子からなる群から選ばれるヘテロ原子を少なくとも 1 個含む芳香族ヘテロ環であればその種類は限定されないが、例えば、下記の式 (III)：



(III)

(式中、X、Y、及びZはそれぞれ独立に硫黄原子、窒素原子、酸素原子、又は

炭素原子を示すが、X、Y、及びZのうち少なくとも1つは硫黄原子、窒素原子、及び酸素原子からなる群から選ばれるヘテロ原子を示し；kは0又は1を示す）で表される芳香族ヘテロ環が好ましく、さらに好ましくは、



で表される芳香族ヘテロ環を用いることができる。

W<sup>1</sup>としては、好ましくは-CH<sub>2</sub>O-、-CH=CH-、又はエチニル基を用いることができ、

A<sup>1</sup>としては、置換基を有していてもよいフェニレン基、置換基を有していてもよいピリジンジイル基、置換基を有していてもよいベンゾフランジイル基、置換基を有していてもよいベンゾ[b]チオフェンジイル基、置換基を有していてもよいベンゾオキサゾールジイル基、置換基を有していてもよいベンゾチアゾールジイル基、置換基を有していてもよい4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジンジイル基、置換基を有していてもよいキノリン-4-オン-ジイル基、又は置換基を有していてもよいアザキノリン-4-オン-ジイル基が好ましい。こ

これらの環状の2価基の結合位置は特に限定されず、環構成炭素原子のうちの任意の2個で結合することができる。例えば、フェニレン基としては、p-フェニレン基、m-フェニレン基、又はo-フェニレン基のいずれでもよい。

A<sup>1</sup>が示す二価の環状基の環上に存在可能な置換基の種類、個数、及び存在位置は特に限定されないが、置換基として、例えば、置換基を有していてもよいアルキル基（例えば、上記に説明した炭素数1から8のアルキル基、好ましくは炭素数1から5のアルキル基であり、置換基としては、例えば、ハロゲン原子、水酸基、アルキルオキシ基などを挙げることができる）、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいアリキレンフェニル基、置換基を有していてもよいアリキレンピリジル基、水酸基、又はアミノ基などを挙げることができ、より好ましくはハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、水酸基、又はアミノ基などを用いることができる。

G<sup>1</sup>としては、 $-N(R^4)-CO-$ 、 $-CO-N(R^5)-$ 、 $-C(R^{11})=C(R^{12})-$ が好ましく、A<sup>1</sup>が置換基を有するフェニレン基又は置換基を有するピリジンジイル基の場合、これらの基は特に好ましい。また、A<sup>1</sup>が置換基を有していてもよいベンゾフランジイル基、置換基を有していてもよいベンゾ[b]チオフェンジイル基、置換基を有していてもよいベンゾオキサゾールジイル基、置換基を有していてもよいベンゾチアゾールジイル基、置換基を有していてもよい4-オキソ-ピリド[1, 2-a]ピリミジンジイル基、置換基を有していてもよいキノリン-4-オンジイル基、又は置換基を有していてもよいアザキノリン-4-オンジイル基の場合には、G<sup>1</sup>が $-C(R^{11})=C(R^{12})-$ であるか、又はmが0であることが好ましい。

pは0から3を示すが、A<sup>1</sup>が置換基を有するフェニレン基又は置換基を有するピリジンジイル基の場合にはpが0又は1であることが好ましい。Aが置換基を有していてもよいベンゾフランジイル基、置換基を有していてもよいベンゾ[b]チオフェンジイル基、置換基を有していてもよいベンゾオキサゾールジイル基、置換基を有していてもよいベンゾチアゾールジイル基、置換基を有していてもよい4-オ

キソープリド [1, 2-a] ピリミジンジイル基、置換基を有していてもよいキノリン-4-オンジイル基、又は置換基を有していてもよいアザキノリン-4-オンジイル基の場合には  $p$  が 0 であることが好ましい。

また、 $A^1$  が置換基を有していてもよいベンゾフランジイル基、置換基を有していてもよいベンゾ [b] チオフェンジイル基、置換基を有していてもよいベンゾオキサゾールジイル基、置換基を有していてもよいベンゾチアゾリンジイル基、置換基を有していてもよい 4-オキソープリド [1, 2-a] ピリミジンジイル基、置換基を有していてもよいキノリン-4-オンジイル基、又は置換基を有していてもよいアザキノリン-4-オンジイル基の場合、 $p$  及び  $n$  がともに 0 であることが好ましい。

$G^2$  が置換基を有していてもよいフェニレン基を示す場合、ベンゼン環上の好ましい置換基として、例えば、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COR}^e$  [ $R^e$  は  $-\text{NH}(R^d)$  又は  $-\text{N}(R^e)(R^f)$  ( $R^d$  は水素原子又はアルキル基を示し、 $R^e$  及び  $R^f$  はそれぞれ独立に水素原子又はアルキル基を示すか、あるいは両者が互いに結合してアルキレン基を示す)]、又は  $-\text{CH}_2\text{COR}^e$  [ $R^e$  は水酸基、アルコキシ基、 $-\text{NH}(R^d)$ 、又は  $-\text{N}(R^e)(R^f)$  ( $R^d$ 、 $R^e$ 、及び  $R^f$  は前記と同義である)]、あるいはアミノエトキシ基、ヒドロキシエトキシ基、ハロゲン原子、アルコキシ基、アシルオキシ基、水酸基、アルキル基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、又はシアノ基などを挙げることができる。

$G^2$  が  $-\text{C}(R^{21})(R^{22})-\text{C}(R^{23})(R^{24})-$  を表す場合、 $R^{21}$  と  $R^{22}$  とが互いに結合して形成する環、 $R^{23}$  と  $R^{24}$  とが互いに結合して形成する環、又は  $R^{21}$  と  $R^{23}$  とが互いに結合して形成する環は飽和又は不飽和のいずれでもよく、硫黄原子、窒素原子、及び酸素原子からなる群から選ばれるヘテロ原子を 1 又は 2 個以上含んでいてもよい。また、環上には 1 又は 2 個以上の置換基 (例えばアルキル基) を有していてもよい。

$Q^1$  が示す酸性基の種類は特に限定されず、環状又は非環状の置換基、あるいはそれらの組み合わせのいずれでもよい。例えば、低級アルコキシ基、水酸基、カルボ



キシル基、N-シアノカルボキサミド基、フッ素原子を1～3個有するメタンスルホニルアミド基、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、 $-\text{CONH}-$ (5-テトラゾリル)基、置換基を有していてもよい5-テトラゾリル基、置換基を有していてもよい1, 2, 3-トリアゾリル基、置換基を有していてもよい2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデニル基、置換基を有していてもよい4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-5-イリデニル基、置換基を有していてもよい5-オキソ-4-テトラゾリル基、置換基を有していてもよい3-(5-オキソ)-[1, 2, 4]-オキサジアゾリジニル基、置換基を有していてもよい2-(3, 5-ジオキソ)-[1, 2, 4]-オキサジアゾリジニル基、置換基を有していてもよい5-(3-オキソ)-[1, 2, 4]-オキサジアゾリジニル基、又は置換基を有していてもよい3-(5-オキソ)-[1, 2, 4]-イソオキサゾリジニル基などを挙げることができ、より好ましくは、カルボキシル基、N-シアノカルボキサミド基、フッ素原子を1～3個有するメタンスルホニルアミド基、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、 $-\text{CONH}-$ (5-テトラゾリル)基、又は置換基を有していてもよい5-テトラゾリル基などを挙げるができる。

一般式(II)で表される化合物において、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $J^{11}$ 、 $m$ 、及び $Q^{11}$ は、それぞれ上記の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $J^1$ 、 $m$ 、及び $Q^1$ で説明したものを好適に用いることができる。

$W^{11}$ としては、好ましくは $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、又は $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を用いることができ、 $A^{11}$ としては、置換基を有していてもよいピリジンジイル基、置換基を有していてもよい4-オキソ-ピリド[1, 2-a]ピリミジンジイル基、置換基を有していてもよいキノリン-4-オン-ジイル基、又はアザキノリン-4-オン-ジイル基が好ましく、環上の置換基としては、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、水酸基、アルコキシ基、又はアミノ基などが好ましい。 $G^{11}$ としては、 $-\text{N}(R^{33})-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(R^{36})-$ 、又は $-\text{C}(R^{38})=\text{C}(R^{39})-$ (式中、 $R^{33}$ 、 $R^{36}$ 、 $R^{38}$ 、及び $R^{39}$ はそれぞれ独立に水素原子又は置換基を有していてもよいアルキル基を示す)が好ましいが、 $m$ が0である場

合も好ましい。

上記一般式 (I) 又は一般式 (II) で表される化合物は塩を形成する場合がある。塩の具体例としては、酸性基が存在する場合には、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ金属及びアルカリ土類金属塩；アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン、N,N-ビス (ヒドロキシエチル) ピペラジン、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール、エタノールアミン、N-メチルグルカミン、L-グルカミン等のアミンの塩；又はリジン、 $\delta$ -ヒドロキシリジン、アルギニンなどの塩基性アミノ酸との塩を形成することができる。塩基性基が存在する場合には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸の塩；メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、酢酸、プロピオン酸塩、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、シュウ酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、ケイ皮酸、乳酸、グリコール酸、グルクロン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、サリチル酸等の有機酸との塩；又はアスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸との塩を形成することができる。

本発明の医薬の有効成分としては、上記一般式 (I) で表される化合物又はその塩のほか、それらの溶媒和物又は水和物を用いることができる。また、上記一般式 (I) で表される化合物は1個又は2個以上の不斉炭素を有する場合があるが、不斉炭素の立体化学についてはそれぞれ独立して (R) 体又は (S) 体のいずれかをとりことができ、該化合物は光学異性体又はジアステレオ異性体などの立体異性体として存在することができる。本発明の医薬の有効成分としては、純粋な形態の任意の立体異性体、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体などのいずれを用いてもよい。さらに、上記一般式 (I) で表される化合物が二重結合を有する場合には、その配置は (E) 配置又は (Z) 配置のいずれでもよく、純粋な形態の幾何異性体又はそれらの任意の混合物を本発明の医薬の有効成分として用いてもよい。また、上記一般式 (I) で表される化合物は置換基の種類によっては

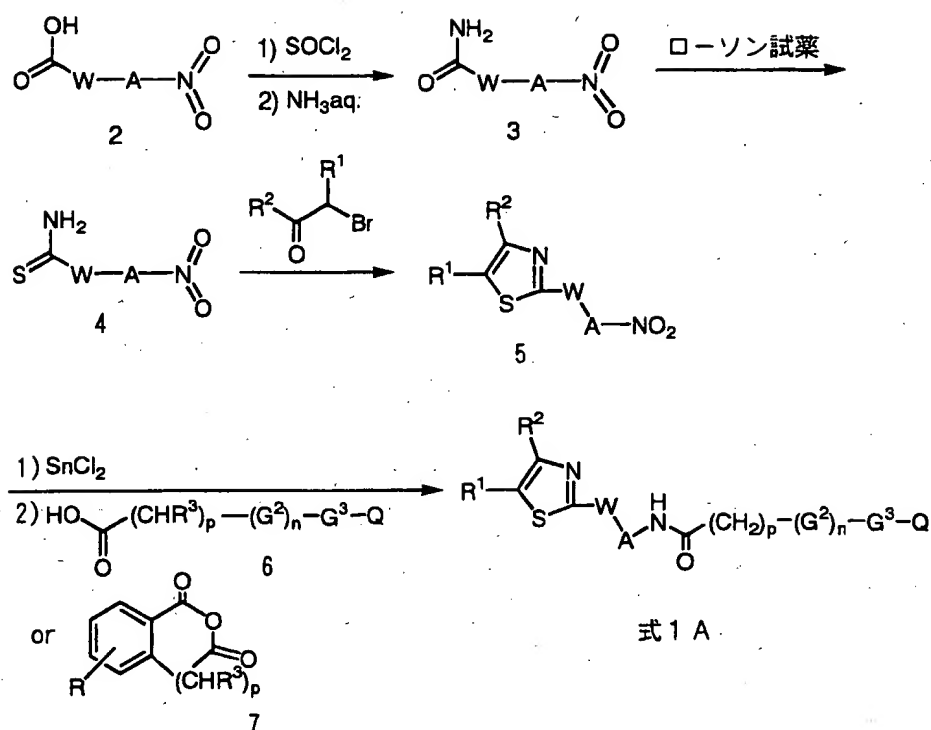
互変異性体として存在する可能性もあるが、本発明の医薬の有効成分としてそれらのいずれを用いてもよい。

また、本発明により提供される上記一般式 (II) で表される新規物質に係る発明の範囲には、遊離形態の化合物又はその塩のほか、それらの溶媒和物又は水和物が包含される。また、上記一般式 (II) で表される化合物は 1 個又は 2 個以上の不斉炭素を有する場合があるが、不斉炭素の立体化学についてはそれぞれ独立して (R) 体又は (S) 体のいずれかをとることができ、該化合物は光学異性体又はジアステレオ異性体などの立体異性体として存在することがある。純粋な形態の任意の立体異性体、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体などは、いずれも本発明の範囲に包含される。さらに、上記一般式 (II) で表される化合物が二重結合を有する場合には、その配置は (E) 配置又は (Z) 配置のいずれでもよく、純粋な形態の幾何異性体又はそれらの任意の混合物は本発明の範囲に包含される。また、上記一般式 (II) で表される化合物は、置換基の種類によっては互変異性体が存在する可能性もあるが、これらはいずれも本発明の範囲に包含される。

上記一般式 (I) で表される化合物は、公知の方法によって製造することができる。J<sup>1</sup> がチアゾール誘導体である化合物は、例えば、特開昭 62-142168 号公報、特開平 6-80654 号公報、特開平 10-195063 号公報、国際公開 WO 96/33181、国際公開 WO 98/57935 などに記載された方法に従って製造することができ、J<sup>1</sup> がキノリン誘導体である化合物は、例えば、特開平 7-179426 号公報に記載された方法により合成することができる。また、その他の誘導体についても、同様に製造することができる。

例えば、G<sub>1</sub> 部分が -NHCO- である化合物は、下記のスキーム 1 に示される方法に従って製造することができる。

## &lt;スキーム 1&gt;

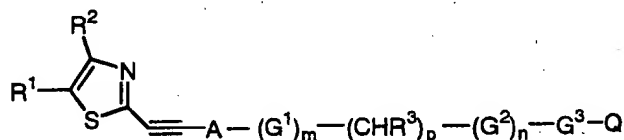
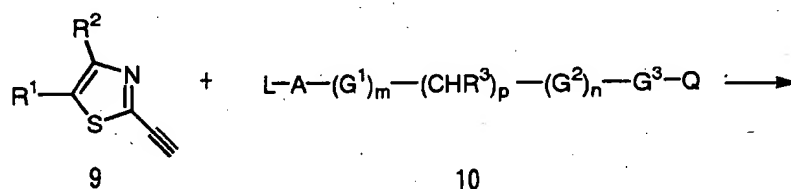


カルボキシル基を有するニトロアリアル誘導体を塩化チオニル等の塩素化剤と反応し、アンモニア水で処理することにより、カルボキサミド体が得られる。ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、トルエン、ベンゼン等の不活性溶媒中、ローソン試薬でチオアミド体とし、市販品を入手可能であるか、それ自体が公知または公知の方法で製造可能なハロケトンと縮合することにより化合物 5 を得ることができる。ニトロ基を公知の還元剤、例えばエタノール等の不活性アルコール系溶媒中で塩化スズで処理するか、または接触水素化等の還元条件で処理することによってアミン誘導体を製造した後、得られたアミン誘導体を対応するカルボン酸誘導体又はカルボン酸無水物誘導体などと反応させることによって、縮合体を得ることができる。反応は、カルボン酸とアミンの縮合試薬、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、N, N-ビス (2-オキソ-3-オキサゾリジニル) ホスフィン酸クロリド、ジメチルアミノピリジン等の存在下又は非存

在下で行ってもよい。Q<sup>1</sup>の酸性基部分が保護されている化合物については、適当な試薬を用いて脱保護し、式1 Aで表される化合物を得ることができる。脱保護は、例えば、カルボン酸エステルの場合にはアルカリ性又は酸性での加水分解や接触水素化などにより行うことができ、パラメトキシベンジル基で保護されたテトラゾール基の場合には、アニソール等の存在下又は非存在下にトリフルオロ酢酸等の強酸を作用することにより行うことができる。

W<sup>1</sup>部分がエチニル基である化合物は、下記のスキーム2に示す方法で製造することもできる。

<スキーム2>



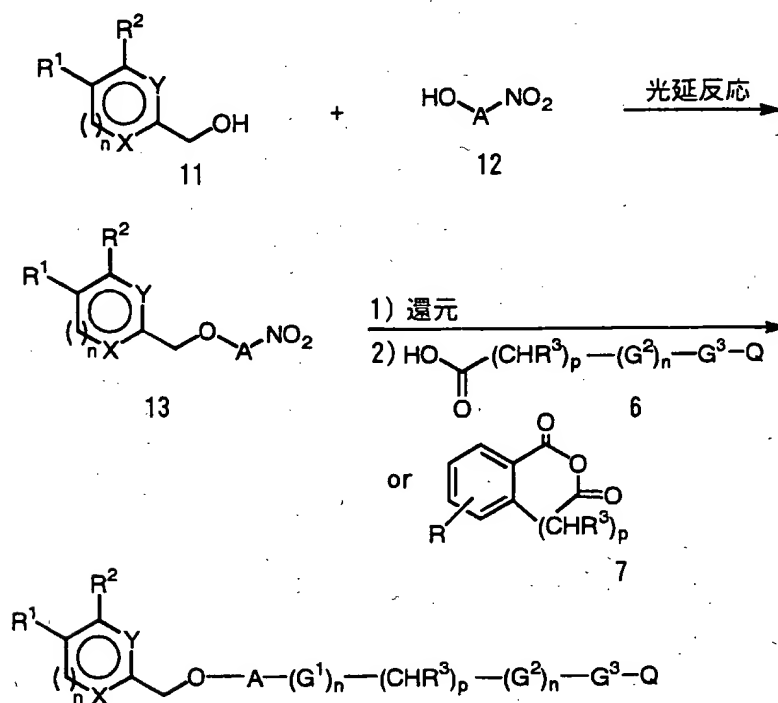
式1 B

公知の方法で合成できる2-エチニルチアゾールと化合物10（式中、Lはハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホネート等の脱離基を示す。）とを、それ自体公知の方法に従ってトリエチルアミン又はジイソプロピルアミンなどの有機アミン系溶媒中、必要に応じて不活性溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチルホルムアミドなど）の存在下に0℃から溶媒の沸点の範囲の温度下でカップリングさせることにより縮合体を得ることができる。この反応をトリフェニルホスフィン及びヨウ化第一銅の存在下又は非存在下で行ってもよく、パラジウム[2]アセテート、テトラキス（トリフェニルホスフィン）

パラジウム [0]、又はビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム [2] ジクロライドを触媒量添加してもよい。カップリング後、必要に応じて Q 中の酸性基部分の保護基を除去することにより式 1 B で示される化合物を合成することができる。

W<sup>1</sup> 部分がエーテルで連結されている化合物は、下記のスキーム 3 に示す方法で製造することもできる。

<スキーム 3>



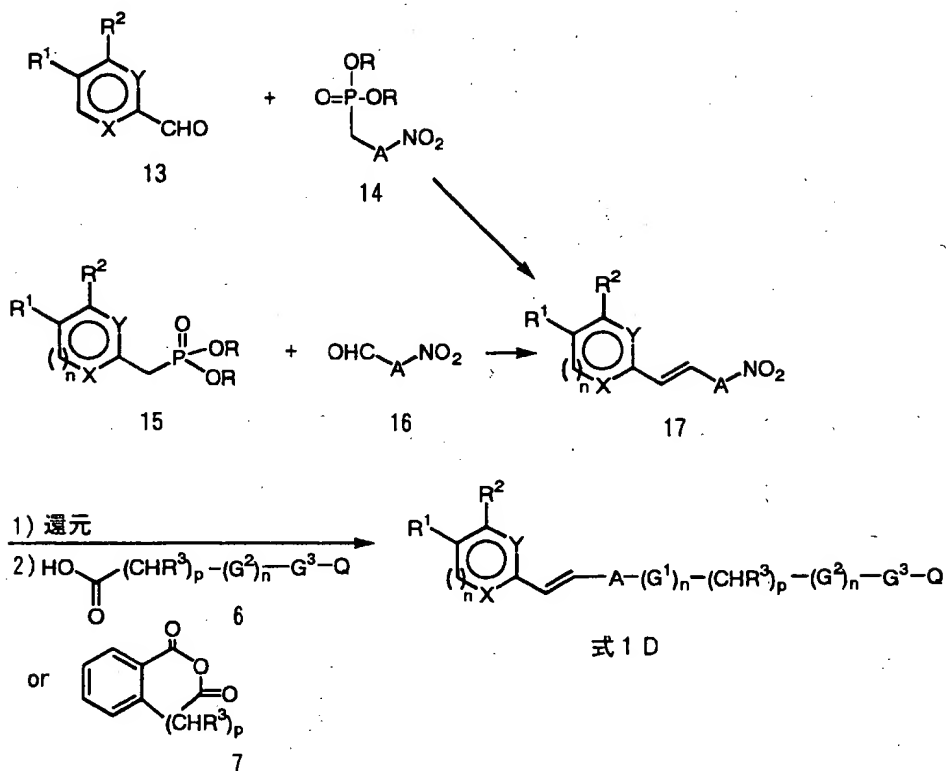
式 1 C

アルコール誘導体とフェノール誘導体を光延反応、すなわちジエチルアゾジカルボキシレート及びトリフェニルホスフィンの存在下に、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中で処理することにより、縮合体を得ることができる。得られた縮合体はスキーム 1 と同様の方法を用いて式 1 C で示す化合物に変換することがで

きる。

W<sup>1</sup>部分がエテニル基で連結されている化合物は、スキーム4に示す方法で合成することもできる。

<スキーム4>



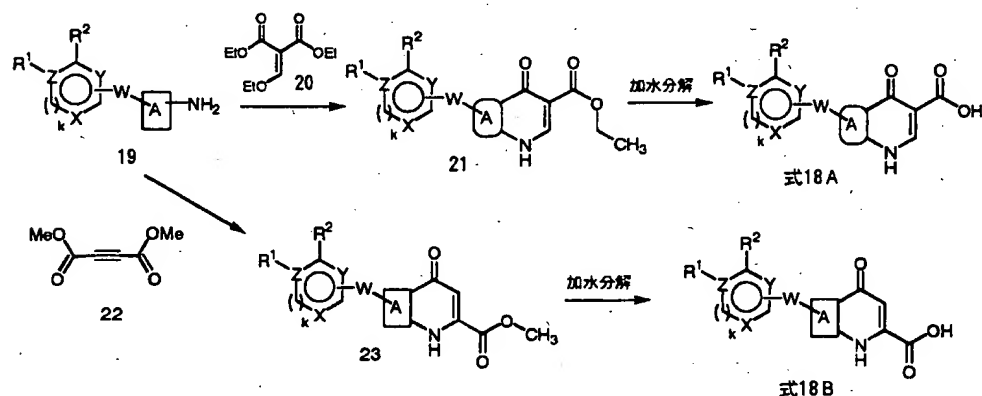
化合物13と化合物14、又は化合物15と化合物16とをホーナーエモンズ反応に付し、得られる化合物17のニトロ基を塩化第一錫で還元して、対応するカルボン酸又はカルボン酸無水物と縮合させることにより式1Dで示す化合物を得ることができる。

一般式(II)で表される本発明の化合物は、下記の方法に従って製造することができるが、本発明の化合物の製造方法は下記に説明する方法に限定されること

はない。また、本明細書の実施例には、本発明の代表的化合物の製造方法が具体的に示されているで、下記の一般的製造方法の説明及び実施例の具体的説明を参照しつつ、反応原料、反応試薬、反応条件などを適宜選択し、必要に応じてこれらの方法に修飾ないし改変を加えることにより、一般式 (II) に包含される化合物をいずれも製造することが可能である。

J<sup>11</sup>が上記の式 (III) で表される芳香族ヘテロ環である化合物は、下記のスキーム 5 に示す方法に従って製造することができる。

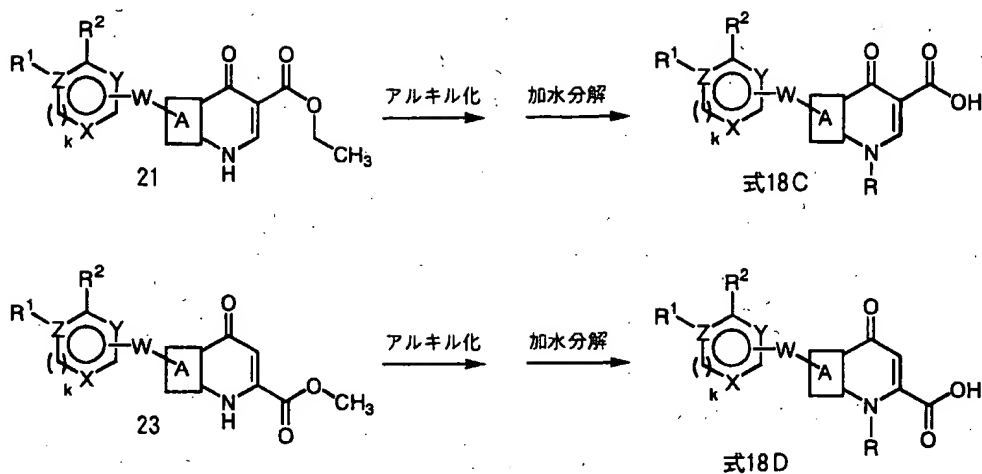
<スキーム 5>



公知であるか、又は公知化合物から容易に誘導できる化合物 19 をジエチル エトキシメチレンマロネートと Dowtherm A、プロピオン酸、PPA、PPE 等の溶媒中で加熱することにより化合物 21 を得ることができる。得られた化合物 21 を通常の加水分解の条件で処理することにより、カルボン酸 (化合物 18A) を得ることができる。同様に、化合物 19 をジメチルアセチレンジカルボキシレートと同様に縮合することにより、化合物 23 を合成することができる。得られた化合物 23 を通常の加水分解の条件で処理することにより、カルボン酸 (化合物 18B) を得ることができる。

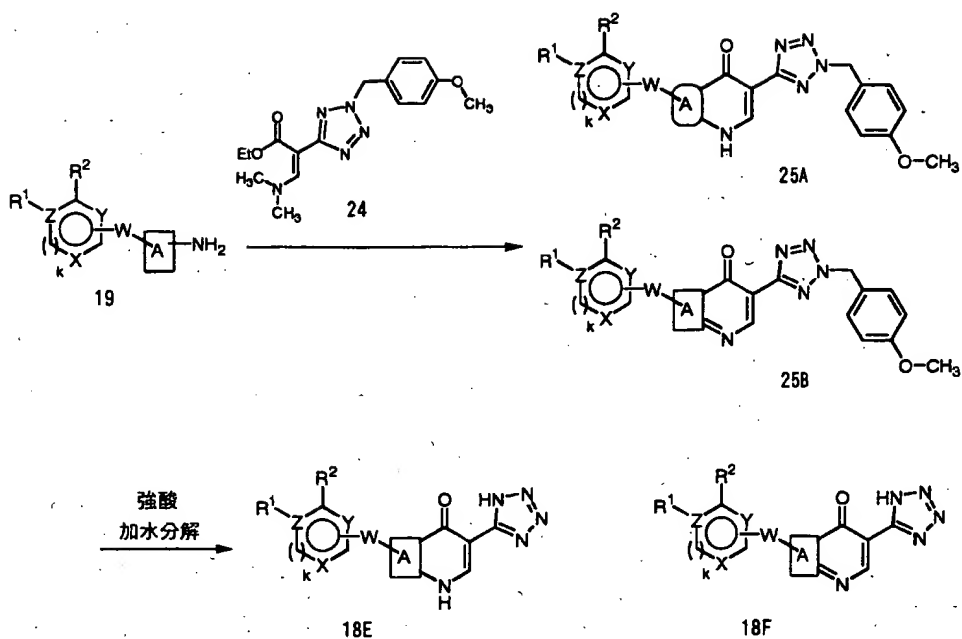


## &lt;スキーム 6&gt;



化合物 21、化合物 23 中の窒素原子が水素を有する場合には、水素化ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基を用いてジメチルホルムアミド (DMF)、THF などの溶媒中で処理し、例えばアルキルハライド等の求電子剤を作用させた後、同様に加水分解することにより窒素上に置換基を導入した化合物 (化合物 18C、及び化合物 18D) を製造することができる。

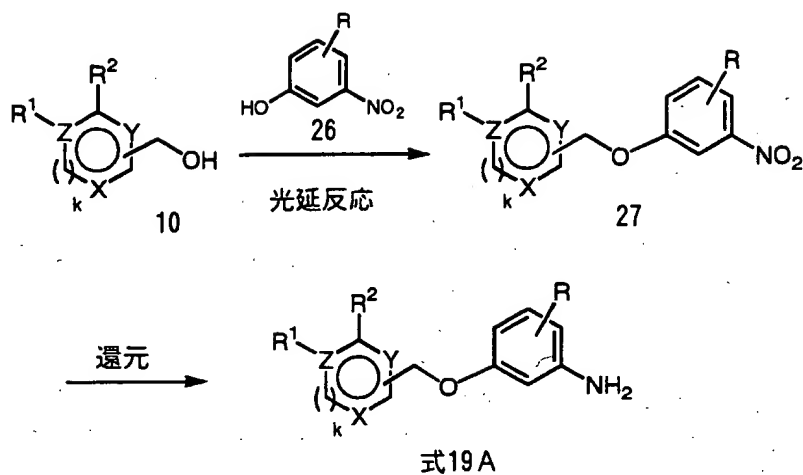
## &lt;スキーム 7&gt;



公知の化合物 24 (Chem. Pharm. Bull. 1991, 39, 1099) をジエチル エトキシメチレンマロネートの代わりに用いて縮合した後、トリフルオロ酢酸等の強酸で処理することにより、カルボン酸の代わりにテトラゾールを有する化合物 (化合物 18E, F) を製造することができる。

化合物 19A は、以下のスキーム 8 に示した方法に従って製造することができる。

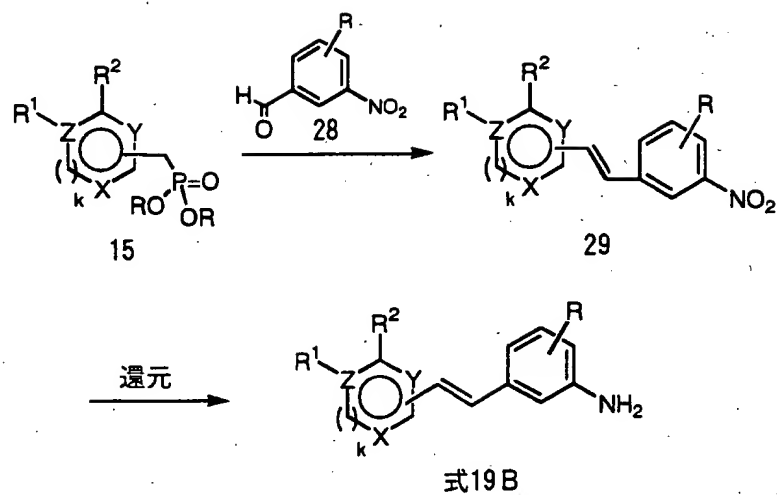
## &lt;スキーム 8&gt;



3-ヒドロキシニトロベンゼン誘導体（化合物26）と化合物10とを光延反応に付し、縮合体（化合物27）を得ることができる。ニトロ基をアルコール中で塩化第一錫により処理するか、又は接触還元に付すことにより化合物19Aを得ることができる。

化合物19Bは、以下のスキーム9に示した方法に従って製造することができる。

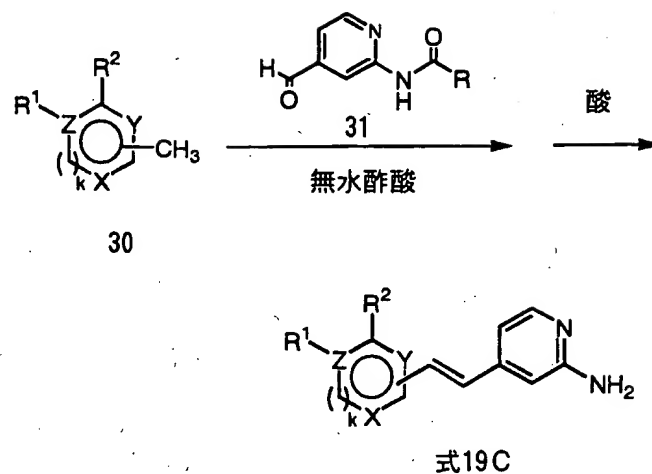
## &lt;スキーム 9&gt;



3-ニトロベンズアルデヒド誘導体（化合物 28）と化合物 15 とをメタノール中でナトリウムメトキシドなどの塩基で処理し、ついでニトロ基をアルコール中で塩化第一錫により処理してニトロ基を還元することにより、化合物 19B を得ることができる。

化合物 19C は、以下のスキーム 10 に示した方法により製造することができる。

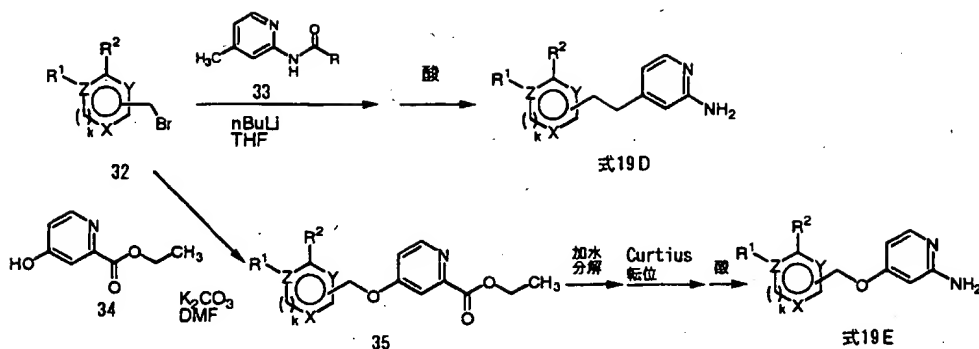
## &lt;スキーム 10&gt;



N-アセチル（又はヒバロイル）-2-ピリジン-4-アルデヒド 31（国際公開WO 93/07141）と化合物 30 とを無水酢酸中で加熱し、ついで塩酸中で加水分解することにより、化合物 19C を得ることができる。

化合物 19D 及び化合物 19E は、以下のスキーム 11 に示した方法により製造することができる。

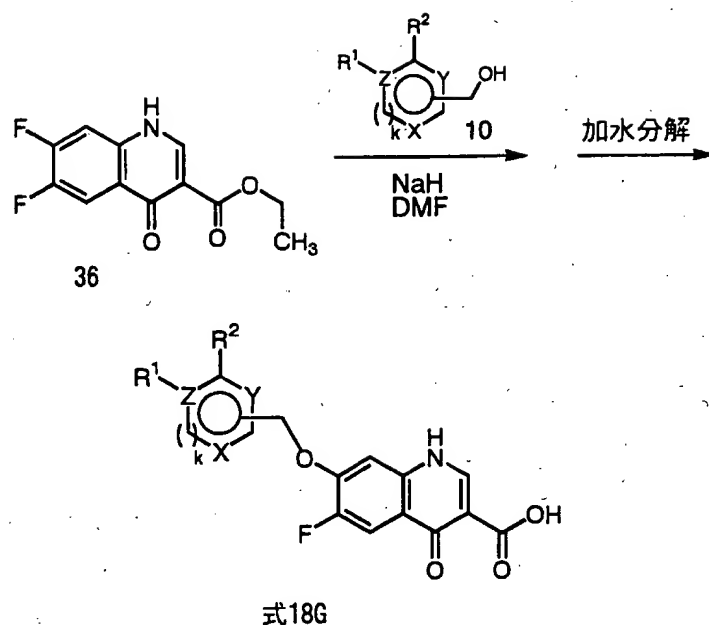
## &lt;スキーム 11&gt;



tert-ブチル N-(4-メチル-2-ピリジル)カルバメート (化合物 33: J. Org. Chem. 1996, 61, 4810) を THF 中で n-ブチルリチウムにより処理した後、対応のアルキルハライド (化合物 32) を作用させ、ついでトリフルオロ酢酸等の強酸で処理することにより化合物 19D を得ることができる。また、エチル 4-ヒドロキシピリジン-2-カルボキシレート (化合物 34) (EP 公開 0330353 号) を DMF 中で炭酸カリウム等の塩基により処理し、対応のアルキルハライド (化合物 32) を作用させることにより化合物 35 を得ることができる。化合物 35 のエステル部分を加水分解後、加水分解物をジフェニルリン酸アジド、t-ブタノール等を用いるクルチウス転位反応に付し、得られた t-ブチルカーボネート体をトリフルオロ酢酸等の強酸で処理することにより化合物 19E を得ることができる。

化合物 18G は、以下のスキーム 12 に示した方法により製造することができる。

## &lt;スキーム 12&gt;



化合物10をDMF又はTHF中で水素化ナトリウム等の強塩基で処理することによりアルコキシドとした後、公知の化合物36（例えば、特開昭61-246188号公報、同62-12760号公報、同60-197686号公報）を作用し、ついで加水分解してカルボン酸（化合物18G）へと変換できる。

上記製造法における中間体及び目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば、中和、濾過、抽出、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィーなどの手段を用いて単離・精製することができる。また、製造中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。なお、一般式(I)又は(II)で表される化合物の塩を取得したい場合には、一般式(I)又は(II)で表される化合物が塩の形態で得られる場合にはそのまま精製すればよく、遊離形態で得られる場合には、適当な有機溶媒に溶解若しくは懸濁させ、酸又は塩基を加える方法により塩を形成させればよい。また、塩の形態で得られた

一般式 (I) 又は (II) で表される化合物を遊離形態の化合物に変換した後、適宜の塩の形態に変換することも可能である。

いかなる特定の理論に拘泥するわけではないが、一般式 (I) で表される化合物は、微生物の薬剤排出ポンプを阻害する作用を有している。より具体的には、一般式 (I) で表される化合物は、抗微生物薬に対して耐性を獲得した微生物に作用して薬剤排出ポンプを阻害し、該微生物を脱耐性化させることができる。また、一般式 (I) で表される化合物は、微生物に作用して薬剤排出ポンプを阻害することにより、該微生物の抗微生物薬に対する耐性化を阻害することができる。従って、一般式 (I) で表される化合物を有効成分として含む本発明の医薬は、通常は抗微生物薬と組み合わせて投与することにより、微生物感染症の予防及び／又は治療に有用である。本発明の医薬は、特に、1 又は 2 種以上の抗微生物薬に対して耐性を獲得した微生物による感染症の予防及び／又は治療のための医薬として極めて有用である。

本発明の医薬の使用方法は特に限定されないが、1 又は 2 種以上の抗微生物薬を投与しつつ、その抗微生物薬の作用を増強するために本発明の医薬を同時に、別々に、又は経時的に投与する方法、あるいは 1 又は 2 種以上の抗微生物薬と本発明の医薬とを含む医薬組成物（いわゆる合剤）を製造して投与する方法などを例示することができる。

本発明の医薬の適用対象となる微生物感染症の種類は特に限定されないが、微生物としては細菌が好適な対象であり、本発明の医薬は、例えば、グラム陽性菌又はグラム陰性細菌、あるいは好気性又は嫌気性細菌などによる種々の微生物感染症に適用することができる。本発明の医薬は、抗微生物薬に対して耐性を獲得した緑膿菌、あるいは抗微生物薬に対して感受性の低い緑膿菌による感染症に対して特に好適に適用できる。本発明の医薬は、ヒトを含む哺乳類動物の微生物感染症に適用可能である。

抗微生物薬としては多様な構造の医薬が知られており、多数の医薬が臨床に供されている。本発明の医薬とともに投与可能な抗微生物薬の種類は特に限定され



ないが、例えば、ペニシリン（ペナム）系抗生物質、セファロスポリン（セフェム）系抗生物質、オキサセフェム系抗生物質、ベネム系抗生物質、カルバペネム系抗生物質、モノバクタム系抗生物質、アミノグリコシド系抗生物質、マクロライド系抗生物質、クロラムフェニコール系抗生物質、テトラサイクリン系抗生物質、グリコペプチド系抗生物質、ホスホマイシン系抗生物質、リンコマイシン系抗生物質、サルファ剤、パラアミノサリチル酸製剤、イソニコチン酸ヒドラジド製剤、及びキノロン系合成抗菌剤などを挙げることができる。もっとも、抗微生物薬はこれらに限定されることはない。1又は2種以上の抗微生物薬と本発明の医薬とを含む医薬組成物を製造する場合にも、上記に例示した抗微生物薬を用いることができる。

本発明の医薬の有効成分としては、化合物（I）及び薬理学的に許容されるその塩、及びそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を用いることができる。これらの物質の2以上を適宜組み合わせ用いてもよい。これらの群から選ばれる物質自体を本発明の医薬として投与してもよいが、通常は、有効成分である上記物質と製剤学的に許容される製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態で投与することが望ましい。このような医薬組成物には、他の医薬の有効成分、例えば、上記の抗微生物薬や $\beta$ ラクタマーゼ阻害薬などを適宜配合することが可能である。

生体内に適用するための医薬組成物は、有効成分である上記物質を製剤学的に許容される製剤用添加物の1種又は2種以上と混合し、製剤学の分野において汎用の製剤方法に従って容易に製造することができる。本発明の医薬の投与経路は特に限定されないが、感染症の予防及び／又は治療に際して最も効果的な経路を適宜選択することが望ましい。経口投与に適する医薬組成物としては、例えば、カプセル剤、散剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、乳剤、シロップ剤、溶液剤、懸濁剤などを挙げることができ、非経口投与に適する医薬組成物としては、例えば、吸入剤、噴霧剤、直腸内投与剤、注射剤、点滴剤、軟膏、クリーム剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、テープ剤、貼付剤などを挙げることが

できるが、本発明の医薬の形態はこれらに限定されることはない。

経口投与に適する医薬組成物のうち、例えば乳剤及びシロップ剤などの液体製剤は、水；蔗糖、ソルビット、果糖等の糖類；ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類；ごま油、オリーブ油、大豆油等の油類；p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤；ストロベリーフレーバー、ペパーミント等のフレーバー類などの製剤用添加物を用いて製造することができる。カプセル剤、錠剤、散剤、及び顆粒剤などの固形製剤は、乳糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニット等の賦形剤；澱粉、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤；ポリビニールアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン等の結合剤；脂肪酸エステル等の界面活性剤；グリセリン等の可塑剤等を用いて製造することができる。

非経口投与に適する医薬組成物のうち、注射剤、点滴剤、点眼剤などの形態の液体製剤は、好ましくは滅菌された等張の液体製剤として調製することができる。例えば、注射剤は、塩溶液、ブドウ糖溶液、又は塩水とブドウ糖溶液との混合物からなる水性媒体を用いて調製することができる。直腸内投与剤は、例えばカカオ脂、水素化脂肪又は水素化カルボン酸等の担体を用いて、通常は座剤の形態として調製することができる。また、噴霧剤の調製には、有効成分である上記の物質を微細な粒子として分散させて吸収を容易にする非刺激性の担体を用いることができる。このような担体として、例えば、乳糖、グリセリン等を挙げることができる。製剤の形態としてはエアロゾルやドライパウダー等の形態を選択することが可能である。もっとも、本発明の医薬の製造に用いられる製剤用添加物は上記のものに限定されることはなく、当業者に利用可能なものであればいかなるものを用いてもよい。

本発明の医薬の投与量及び投与回数は特に限定されず、微生物感染症の種類や重篤度、基礎疾患の有無、患者の年齢、体重などの条件などに応じて、適宜の投与量を選択することが可能である。

別の観点から本発明により提供される化合物は、その部分構造が下記の4つの

サイトを下記の許容範囲内で占有することを特徴としている。すなわち、本発明により提供される化合物は、緑膿菌薬剤排出ポンプ阻害活性を発揮するための共通のファーマコフォアとして、下記の4つのサイトからなるファーマコフォアを有している。サイト1から3は疎水性のFeatureを示し、サイト4は陰性にイオン化できる(酸性基)Featureを示す。これらFeatureの定義については以下の論文、また論文中の引用文献に掲載されている(J. Chem. Inf., and Comp. Sci., 34, 1297-1308)。

Site	Feature	x (Å)	y (Å)	z (Å)	Tolerance (Å)
1	Hydrophobic	8.839	-0.324	1.49	2
2	Hydrophobic	4.819	1.836	-0.29	1.7
3	Hydrophobic	-1.722	-0.964	0.89	1.7
4	Negative Ionizable	-8.636	-1.067	-2.554	2

上記ファーマコフォアにおいて、より具体的には、疎水性のFeatureとは、化合物の部分構造中、疎水性置換基が占有する位置を表す。疎水性置換基とは、例えば、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロ環基、又はハロゲン原子等の官能基を示すが、これらに限定されることはない。酸性基サイトとは、化合物の部分構造中、酸性基が占有する位置を表す。

サイト1を占有する置換基としては、例えば、アルキル基、アリール基、ヘテロ環基、又はハロゲン原子等を挙げることができるが、アルキル基、アリール基、又はヘテロ環基が好ましい。これらの基はさらに1又は2以上の置換基を有していてもよい。

サイト2を占有する置換基としてはアルキル基、アリール基、ヘテロ環基、又はハロゲン原子等を挙げることができるが、アリール基又はヘテロ環基が好ましい。これらの基はさらに1又は2以上の置換基を有していてもよい。

サイト3を占有する置換基としてはアルキル基、アリール基、ヘテロ環基、又

はハロゲン原子等を挙げることができるが、アリール基又はヘテロ環基が好ましい。これらの基はさらに1又は2以上の置換基を有していてもよい。

サイト4を占有する酸性基の種類は特に限定されず、環状または非環状の置換基、あるいはそれらの組み合わせのいずれでもよい。酸性基はさらに1又は2以上の置換基を有していてもよい。

それぞれのサイトを連結する構造部分をリンカーと称するがこのリンカーは、例えば炭素原子、水素原子、酸素原子、窒素原子、硫黄原子などを構成元素とし、化合物の部分構造をそれぞれのサイトに収めるために必要な長さを有するが、その種類は特に限定されない。具体的には、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONH}-$ 、及び $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ からなる群から選ばれるリンカー、又はこれらのリンカーの組み合わせを含むリンカーを挙げることができる。なお、上記のリンカーのうちには幾何異性のあるものもあるがそれらはいずれのものであってもよい。

上記のファーマコフォアを有する化合物として上記の一般式 (I) 又は (II) で表される化合物を挙げることができるが、これらに限定されることはない。

ここで、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^{31}$ 、及び $\text{R}^{32}$ はサイト1を占有する部分構造であり、 $\text{J}^1$ 及び $\text{J}^{11}$ はサイト2を占有する部分構造であり、 $\text{A}^1$ 及び $\text{A}^{11}$ はサイト3を占有する部分構造であり、 $\text{Q}^1$ 及び $\text{Q}^{11}$ はサイト4を占有する部分構造に該当する。占有するとは、各構造自体あるいは各構造（置換基）を構成する原子が、サイトとして規定される球体内の空間において任意の座を占めることを意味する。

上記ファーマコフォアを用いることにより、任意の化合物について緑膿菌薬剤排出ポンプ阻害活性を有するか否かを判別することができる。また、コンホメーションを発生させた化合物ライブラリーを用いて上記ファーマコフォアモデルを適用したスクリーニングを行うことにより、緑膿菌薬剤排出ポンプ阻害作用を有する化合物を選抜することもできる。さらに、架空の化合物群を用いて同様にコ

ンホメーションを算出後、上記ファーマコフォアとのドッキングスタディを行うことにより、仮想の化合物を創製することができ、創製された化合物を実際に合成して緑膿菌薬剤排出ポンプ阻害活性を検定することにより、有用な医薬を創製することができる。これらの技術の2以上を適宜組み合わせることによって、より強い緑膿菌薬剤排出ポンプ阻害活性を有する化合物を見出すこともできる。

化合物の重ねあわせは CATALYST (Greene et al., J. Chem. Inf. Comp. Sci., 1994, 34, 1297-1308; Molecular Simulation Inc. 社よりソフトウェアが市販されている) 等のドッキング機能を有するソフトウェアを用いることにより、効率的に行うことができるが、マニュアルでも行うことができる。CATALYST を用いたファーマコフォアの創製については、例えば、国際公開 WO/04913 などに具体的手法が詳細に開示されている。ファーマコフォアに適合する化合物とは、一般的に、化合物がファーマコフォアに最適に重ね合わされた場合に、それぞれのサイトに対してそのサイトの Feature に一致する部分構造中の構成原子がそのサイトから 0.5 ~ 3 Å 以内に入る化合物である。化合物の部分構造が上記ファーマコフォアの4つのサイト全てにおいて上記許容範囲内（サイト1及びサイト4については2 Å、サイト2及びサイト3については1.7 Å 以内）で占有する化合物は緑膿菌薬剤排出ポンプを阻害する作用を有しており、感染症の予防及び／又は治療を行うに際して抗菌剤との併用効果が期待できる。一般式 (I) 及び一般式 (II) で表される化合物は緑膿菌薬剤排出ポンプを阻害する作用を有する化合物として、緑膿菌薬剤排出ポンプ阻害剤のほか、感染症の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として用いることができる。

#### 実施例

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。

実施例 1 : 2 - (2 - オキソ - 2 - 3 - [(E) - 2 - (4 - フェニル - 1, 3 -

チアゾール-2-イル)-1-エテニル] アニリノエチル) ベンゾイックアシッド

3-[(E)-2-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]アニリン(特開昭62-142168)(500mg、1.8mmol)、ホモフタル酸無水物(440mg、2.7mmol)をトルエン(10mL)に溶解し、30分間加熱還流した。反応液を冷却後、析出晶を濾取し、白色固体として表題化合物(720mg、91%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.11 (2H, s), 7.30-7.54 (12H, m), 7.89 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.96 (1H, s), 7.99 (1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 8.09 (1H, s), 10.18 (1H, s).

FAB-MS;  $m/z$ : 441 ( $\text{MH}^+$ )

実施例2: 2-{2-オキソ-2-[3-(2-キノリルメトキシ)アニリノエチル]ベンゾイックアシッド

(A) 2-[(3-ニトロフェニルオキシ)メチル]キノリン

m-ニトロフェノール(500mg、3.59mmol)、2-クロロメチルキノリン(846mg、3.95mmol)をDMF(10mL)に溶解し、炭酸カリウム(745mg)を加え、室温にて一晚攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン-酢酸エチル、8:1、v/v)で精製し、表題化合物(245mg、24%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.45 (2H, s), 7.35 (1H, dd,  $J=8.3, 2.4\text{Hz}$ ), 7.44 (1H, t,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.58 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.76 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.84-7.86 (2H, m), 7.92 (1H, d,

$J = 2.0 \text{ Hz}$ ),  $8.10 (1\text{H}, d, J = 8.8 \text{ Hz})$ ,  $8.23 (1\text{H}, d, J = 8.3 \text{ Hz})$ .

(B) 3-(2-キノリルメトキシ) アニリン

(A) で得られた 2-[(3-ニトロフェニルオキシ) メチル] キノリン (245 mg、0.874 mmol) をエタノール (10 ml) に溶解し、塩化第一スズ (580 mg) を加え、3 時間加熱還流した。反応液を放冷した後、5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、15 分攪拌した。続いてクロロホルムで抽出操作を行い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物 (247 mg、定量的) を得た。

(C) 2-{2-オキソ-2-[3-(2-キノリルメトキシ) アニリノ] エチル} ベンゾイックアシッド

(B) で得られた 3-(2-キノリルメトキシ) アニリン (219 mg、0.875 mmol) と無水ホモフタル酸 (213 mg、0.131 mmol) をトルエン (10 ml) に溶解し、30 分間加熱還流した。析出した固体を濾取し、白色固体として表題化合物 (223 mg、62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 4.06 (2H, s), 5.32 (2H, s), 6.71 (1H, m), 7.14 (1H, m), 7.19 (1H, t,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ ), 7.33-7.42 (3H, m), 7.50 (1H, t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ), 7.63 (2H, m), 7.78 (1H, m), 7.87 (1H, d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ ), 8.00 (2H, t,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ), 8.40 (1H, d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ ), 10.1 (1H, br).

FAB-MS;  $m/z$ : 413 ( $\text{MH}^+$ )

実施例 3: 2-(2-3-[(E)-2-(4-イソプロピル-5-クロロ-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル] アニリノ-2-オキソエチル) ベ

## ンゾイックアシッド

(A) 4-イソプロピル-5-クロロ-2-[(E)-2-(3-ニトロフェニル)-1-エテニル]-1,3-チアゾール塩酸塩

4-イソプロピル-2-[(E)-2-(3-ニトロフェニル)-1-エテニル]-1,3-チアゾール (特開昭62-142168) (270mg、0.98mmol) を四塩化炭素 (5mL) に溶解し、N-クロロスクシンイミド (160mg、1.2mmol) を加え、17時間加熱還流した。反応液を塩化メチレン-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物に少量の塩酸/ジオキサンを加え、再度溶媒留去した後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、4:1、v/v) で精製し、白色固体として表題化合物 (236mg、69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.31 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.24 (1H, m), 7.30 (2H, s), 7.56 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, dd,  $J=7.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 8.37 (1H, t,  $J=2.0\text{ Hz}$ ).

(B) 2-(2-3-[(E)-2-(4-イソプロピル-5-クロロ-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]アニリノ-2-オキソエチル)ベンゾイックアシッド

(A) で得られた 4-イソプロピル-5-クロロ-2-[(E)-2-(3-ニトロフェニル)-1-エテニル]-1,3-チアゾール塩酸塩 (225mg、0.652mmol) をエタノール (10mL) に溶解し、塩化スズ (II) (590mg、3.11mmol) を加え、2時間加熱還流した。反応液に、4規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をトルエン (10mL) に溶解し、ホモフタル酸無水物 (126mg、0.78mmol) 30分



間加熱還流した。反応液を冷却後、析出晶を濾取し、白色固体として表題化合物 (88 mg、30%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.23 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.15 (1H, m), 3.98 (2H, s), 7.25–7.50 (8H, m), 7.80–7.90 (2H, m).

FAB-MS;  $m/z$ : 441 ( $\text{MH}^+$ )

実施例4: 2-[2-オキソ-2-{3-[(E)-(5-フェニル-2-フリル)-1-エテニル]アニリノ}エチル]ベンゾイックアシッド

(A) N-メチル-N-メトキシ-5-ブロモ-2-フラナミド

5-ブロモ-2-フランカルボン酸 (3.00 g、15.7 mmol) を塩化メチレン (60 ml) に溶解し、N-メチル-N-メトキシアミン塩酸塩 (94 mg)、トリエチルアミン (2.19 ml、15.7 mmol) および  $\text{HOBt}$  (1.06 g、7.85 mmol) を加えた後、 $\text{WSCD} \cdot \text{HCl}$  (3.31 g、17.3 mmol) を氷冷下に加え、室温にて18時間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー ( $n$ -ヘキサン-酢酸エチル、4:1、 $v/v$ ) で精製し、無色アモルファスとして表題化合物 (3.18 g、86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.33 (3H, s), 3.77 (3H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 6.45 (1H, dd,  $J=3.9, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=3.9\text{ Hz}$ ).

(B) N-メチル-N-メトキシ-5-フェニル-2-フラナミド

(A)で得られたN-メチル-N-メトキシ-5-ブロモ-2-フラナミド (3.18 g、13.6 mmol) をトルエン-水 (60 ml、2:1、 $v/v$ ) に溶解し、フェニルボロン酸 (1.74 g、14.3 mmol)、テトラキス(トリフ

エニルホスフィン) パラジウム (785 mg)、炭酸ナトリウム (4.32 g、40.8 mmol) を加え、一晚加熱還流した。反応液を放冷後、酢酸エチルで抽出操作を行い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル、4:1、v/v) で精製し、白色結晶として表題化合物 (2.27 g、72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 3.39 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.77 (1H, d,  $J=3.9\text{ Hz}$ ), 7.25 (1H, d,  $J=3.9\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, m), 7.43 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.80 (2H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

(C) 5-フェニル-2-フラルデヒド

水素化リチウムアルミニウム (410 mg、10.8 mmol) を THF (15 ml) に懸濁させ、氷冷下 (B) で得られた N-メチル-N-メトキシ-5-フェニル-2-フラナミド (500 mg、2.16 mmol) を加え、0°C で 30 分間攪拌した。反応液を氷水に注下した後、硫酸水素カリウムを加えしばらく攪拌した。酢酸エチルにて抽出を行い、硫酸マグネシウムで乾燥、乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル、20:1、v/v) で精製し、表題化合物 (289 mg、78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 6.83 (1H, d,  $J=3.9\text{ Hz}$ ), 7.31 (1H, d,  $J=3.9\text{ Hz}$ ), 7.38-7.44 (3H, m), 7.82 (2H, m), 9.64 (1H, s).

(D) ジエチル (3-ニトロベンジル) ホスホネート

3-ニトロベンジルブロミド (1.00 g、4.63 mmol) をトリエチルホスファイト (15 ml) に溶解し、100°C にて 3 時間攪拌した。反応液を放冷後、エーテルを加え、析出した不溶物を濾去した後、母液を留去し、シリカゲル

クロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル、4 : 1 → 1 : 1、v/v) で精製し、表題化合物 (1.14 g、90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.27 (6H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.21 (1H, s), 3.27 (1H, s), 4.07 (4H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, dd,  $J=8.3, 7.8\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.14 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ).

(E) 2-[(E)-2-(3-ニトロフェニル)-1-エテニル] 5-フェニルフラン

(C) で得られた 5-フェニル-2-フルアルデヒド (188 mg、1.09 mmol) と (D) で得られたジエチル (3-ニトロベンジル) ホスホネート (597 mg、2.18 mmol) を DMF (3 ml) に溶解し、ナトリウムメトキシド (118 mg) を加え、室温で 6 時間攪拌した。さらに 5-フェニル-2-フルアルデヒド (191 mg)、ナトリウムメトキシド (118 mg) を加え、続いて 60% 水素化ナトリウム (88.0 mg) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液にメタノールを加えた後、減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル、20 : 1、v/v) で精製し、黄色結晶として表題化合物 (288 mg、45%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 6.54 (1H, d,  $J=3.4\text{ Hz}$ ), 6.73 (1H, d,  $J=3.4\text{ Hz}$ ), 7.04 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 7.15 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.76 (3H, m), 8.07 (1H, m), 8.35 (1H, s).

(F) 3-[(E)-(5-フェニル-2-フリル)-1-エテニル] アニリン

(E) で得られた 2-[(E)-2-(3-ニトロフェニル)-1-エテニル]-5-フェニルフラン (288 mg、0.989 mmol) をエタノール (15 ml) に溶解し、塩化第一スズ (656 mg) を加え、3 時間加熱還流した。反応液を放冷した後、5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、1.5 分攪拌した。続いてクロロホルムで抽出操作を行い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物 (259 mg、定量的) を得た。

(G) 2-[2-オキソ-2-{3-[(E)-(5-フェニル-2-フリル)-1-エテニル] アミノ} エチル] ベンゾイックアシッド

(F) で得られた 3-[(E)-(5-フェニルフリル)-1-エテニル] アニリン (259 mg、0.987 mmol) と無水ホモフタル酸 (240 mg、0.148 mmol) をトルエン (7 ml) に溶解し、30 分間加熱還流した。析出した固体を濾取し、白色固体として表題化合物 (302 mg、72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.11 (2H, s), 6.69 (1H, d,  $J=3.42$ ), 7.02 (1H, d,  $J=16.2\text{ Hz}$ ), 7.03 (1H, d,  $J=3.4\text{ Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J=16.2\text{ Hz}$ ), 7.27-7.46 (8H, m), 7.53 (1H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.79 (2H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.89 (2H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, s), 10.1 (1H, s).

FAB-MS;  $m/z$ : 423 ( $M^+$ )

実施例 5: 2-{2-[3-((E)-2-{5-アミノ-4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル}-1-エテニル) アミノ]-2-オキソエチル} ベンゾイックアシッド

(A) エチル 4-イソプロピル-2-[(E)-2-(3-ニトロフェニル)-1-エテニル]-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート

(E)-3-(3-ニトロフェニル)-2-プロベンチオアミド (2.07 g、

9.99 mmol)、エチル 2-クロロ-4-メチル-3-オキソペンタノエート (1.92 g、9.99 mmol) をエタノール (100 ml) に溶解し、26時間加熱還流した。反応液を放冷後、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル、20:1、v/v) で精製し、表題化合物 (812 mg、24%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34 (6H, d,  $J=9.8\text{ Hz}$ ), 1.39 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.99 (1H, m), 4.36 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, t,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, dd,  $J=8.3, 2.0\text{ Hz}$ ), 8.41 (1H, brs).

(B) 4-イソプロピル-2-[(E)-2-(3-ニトロフェニル)-1-エテニル]-1,3-チアゾール-5-カルボキシリックアシッド

(A) で得られたエチル 4-イソプロピル-2-[(E)-2-(3-ニトロフェニル)-1-エテニル]-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート (250 mg、0.722 mmol) を THF-メタノール-水の混合溶媒 (6 ml、3:2:1、v/v) に溶解し、水酸化リチウム1水和物 (60.6 mg) を加えて、室温で3時間攪拌した。反応液を1M塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出操作を行い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物 (247 mg、定量的) を得た。

(C) tert-ブチル N-{4-イソプロピル-2-[(E)-2-(3-ニトロフェニル)-1-エテニル]-1,3-チアゾール-5-イル} カルバメート

(B) で得られた4-イソプロピル-2-[(E)-2-(3-ニトロフェニル)-1-エテニル]-1,3-チアゾール-5-カルボキシリックアシッド (23

0 mg、0.722 mmol) を *tert*-ブタノール (8 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.121 ml)、ジフェニルリン酸アジド (0.187 ml) を加えて6時間加熱還流した。反応液を放冷後、酢酸エチルで希釈し、10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン-酢酸エチル、8:1、v/v) で精製し、表題化合物 (272 mg、97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.54 (9H, s), 2.93 (1H, m), 6.66 (1H, br), 7.23 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J=8.3, 7.8\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, dd,  $J=8.3, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.33 (s, 1H).

(D) *tert*-ブチル N-{4-イソプロピル-2-[(E)-2-(3-アミノフェニル)-1-エテニル]-1,3-チアゾール-5-イル} カルバメート

(C) で得られた *tert*-ブチル N-{4-イソプロピル-2-[(E)-2-(3-ニトロフェニル)-1-エテニル]-1,3-チアゾール-5-イル} カルバメート (272 mg、0.698 mmol) をエタノール (10 ml) に溶解し、塩化第一スズ (463 mg) を加え、3時間加熱還流した。反応液を放冷した後、5M水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、15分攪拌した。続いて酢酸エチルで抽出操作を行い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物 (241 mg、96%) を得た。

(E) 2-{2-[3-((E)-2-{5-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)アミノ]-2-オキソエチル} ベンゾイックアシッド

(D) で得られた *tert*-ブチル N- {4-イソプロピル-2- [(E)-2-(3-アミノフェニル)-1-エテニル]-1,3-チアゾール-5-イル}カルバメート (2.41 mg, 0.670 mmol) と無水ホモフタル酸 (1.63 mg, 1.01 mmol) をトルエン (8 ml) に溶解し、1 時間加熱還流した。析出した固体を濾取し、白色固体として表題化合物 (2.44 mg, 70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.15 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.46 (9H, s), 2.49 (1H, m), 4.09 (2H, s), 7.28-7.44 (6H, m), 7.82-7.88 (2H, m), 9.65 (1H, br), 10.3 (1H, br).

FAB-MS;  $m/z$ : 522 ( $\text{MH}^+$ )

(F) 2- {2- [3- ((E)-2- {5-アミノ-4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル}-1-エテニル) アミノ]-2-オキソエチル} ベンゾイックアシッド

(E) で得られた 2- {2- [3- ((E)-2- {5- [(*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ]-4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル}-1-エテニル) アミノ]-2-オキソエチル} ベンゾイックアシッド (150 mg, 0.288 mmol) を 4N 塩酸-ジオキサン (3 ml) に溶解し、室温にて 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残留物にジエチルエーテルを加え、析出晶を濾取、乾燥し、白色粉末として表題化合物 (148 mg, 定量的) を二塩酸塩として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.20 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.39 (1H, m), 4.11 (2H, s), 7.11 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 7.24-7.42 (7H, m), 7.52 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, s), 10.1 (1H, s).

FAB-MS;  $m/z$ : 422 ( $MH^+$ )

実施例6: 2-(2-オキソ-2-{3-[(E)-2-(ピリド[3, 2-d][1, 3]チアゾール-2-イル)-1-エテニル]アニリノ}エチル)ベンゾイックアシッド

(A)  $N^1$ -(2-クロロ-3-ピリジル)-(E)-3-(3-ニトロフェニル)-2-プロベンアミド

(E)-3-(3-ニトロフェニル)-2-プロベノイックアシッド (6.0 g, 31.2 mmol) をトルエン (250 ml) に懸濁し、塩化チオニル (2.7 ml, 37.4 mmol) を滴下し、1時間半加熱還流した。冷却後、溶媒と過剰の試薬を溜去し、トルエンより共沸して、白色固体として (E)-3-(3-ニトロフェニル)-2-プロベノイルクロライドを得た。

これを THF (100 ml) に懸濁し、氷冷下 3-アミノ-2-クロロピリジン (4.01 g, 31.2 mmol) を加え、同温で5分間攪拌後、室温で19時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、不溶物を濾取し、一度これをクロロホルム-メタノール (10:1, v/v) に懸濁し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去して、白色固体として表題化合物 (1.00 g, 10.6%) を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 6.97 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 7.36 (1H, t,  $J=4.9$  Hz), 7.64 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 8.26 (1H, dd,  $J=8.3, 1.0$  Hz), 8.49 (1H, m), 8.75 (1H, d,  $J=6.8$  Hz).

(B) 2-[(E)-2-(3-ニトロフェニル)-1-エテニル]ピリド[3, 2-d][1, 3]チアゾール



(A) で得られた N'- (2-クロロ-3-ピリジル) - (E) - 3- (3-ニトロフェニル) - 2-プロペンアミド (0.69 g、2.27 mmol) をピリジン (20 ml) に懸濁し、五硫化リン (0.51 g、2.27 mmol) を加え、約 100 °C にて 5 時間加熱攪拌後、30 分間加熱還流した。冷却後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム-メタノール (10 : 1、v/v) 抽出、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) および (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 → 1 : 4、v/v → クロロホルム) にて精製し、淡橙色固体として表題化合物 (0.17 g、26.4%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.46 (1H, dd, J = 7.8, 4.4 Hz), 7.50 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.62 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.91 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.21-8.40 (1H, m), 8.26 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 8.45-8.48 (1H, m), 8.59 (1H, dd, J = 4.4, 1.5 Hz).

(C) 3- [(E) - 2- (ピリド [3, 2-d] [1, 3] チアゾール-2-イル) - 1-エテニル] アニリン

(B) で得られた 2- [(E) - 2- (3-ニトロフェニル) - 1-エテニル] ピリド [3, 2-d] [1, 3] チアゾール (0.10 g、0.35 mmol) をエタノール (15 ml) に懸濁し、塩化スズ (II) - 水和物 (278 mg、1.24 mmol) を加え、3 時間半加熱還流した。水冷下、反応液に 1.5 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム抽出、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去して、黄色固体として表題化合物 (92 mg、定量的) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.80 (2H, br), 6.72 (1H, dd, J = 7.8, 2.4 Hz), 6.91 (1H, m), 7.01 (1H, d, J = 7.

3 Hz), 7.21 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.32 (1H, d,  $J=16.1$  Hz), 7.40 (1H, dd,  $J=8.3, 4.4$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J=16.1$  Hz), 8.19 (1H, dd,  $J=8.3, 1.5$  Hz), 8.54 (1H, dd,  $J=4.4, 1.5$  Hz).

(D) 2-(2-オキソ-2-{3-[(E)-2-(ピリド[3,2-d][1,3]チアゾール-2-イル)-1-エテニル]アニリノ}エチル)ベンゾイックアシッド

(C) で得られた 3-[(E)-2-(ピリド[3,2-d][1,3]チアゾール-2-イル)-1-エテニル]アニリン (90 mg, 0.36 mmol) をトルエン (2 ml) に溶解し、ホモフタリックアンハイドライド (約 75%, 86 mg, 0.53 mmol) を加え、30 分間加熱還流した。冷却後、析出物を濾取し、エーテルより洗浄して、淡橙色粉末として表題化合物 (121 mg, 82.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.12 (2H, s), 7.36-7.42 (3H, m), 7.48 (1H, d,  $J=16.1$  Hz), 7.46-7.61 (4H, m), 7.69 (1H, d,  $J=16.1$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.99 (1H, br), 8.35 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.60 (1H, dd,  $J=4.4, 1.0$  Hz), 10.25 (1H, br), 12.80 (1H, br).

EI/MS;  $m/z$ : 415 ( $M^+$ ).

FAB/MS;  $m/z$ : 416 ( $MH^+$ ).

実施例 7: 2-(2-3-[(E)-2-(1,3-ベンズオキサゾール-2-イル)-1-エテニル]アニリノ-2-オキソエチル)ベンゾイックアシッド

2-[(ジエトキシフオスフィニル)メチル]ベンズオキサゾール (J. Org. Chem. 1993, 58, 7009) と 3-ニトロベンズアルデヒドを実施例

15 (F)、ついで実施例3 (B)と同様に処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 4.12 (2H, s), 7.18 (1H, d), 7.38 (7H, m), 7.51 (1H, m), 7.61 (1H, d), 7.72 (3H, m), 7.91 (2H, m).

MS (ES $^-$ );  $m/z$ : 397 ( $M^+-1$ ).

実施例8: 2-[2-オキソ-2-(3-(E)-2-[4-(4-ビリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-1-エチルアニリノ)エチル]ベンゾイックアシッド

(A) 4-プロモアセチルビリジン

4-アセチルビリジン (1g) を酢酸 (5mL) に溶解し、ビリジニウムハイドロブロマイドパーブロマイド (2.64g) を加え、50°Cで3時間攪拌した。反応液を氷冷後、析出晶を濾取、トルエンで洗浄、乾燥し、白色粉末として表題化合物 (0.934g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 3.70 (1H, d,  $J=11.1\text{Hz}$ ), 3.80 (1H, d,  $J=10.8\text{Hz}$ ), 8.25 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 8.90 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

(B) 2-[(E)-2-(3-ニトロフェニル)-1-エテニル]-4-(4-ビリジル)-1,3-チアゾール

(A) で得られた4-プロモアセチルビリジンを特開平6-80654に記載された方法に準じて処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.68 (1H, d,  $J=15.9\text{Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=16.2\text{Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.23 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.53 (1H, t,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 6.66 (2H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 8.76 (1H, s), 8.87 (2H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ).

(C) 2-[2-オキソ-2-(3-(E)-2-[4-(4-ビリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-1-エチルアニリノ)エチル]ベンゾイックアシッド

(B) で得られた 2-[(E)-2-(3-ニトロフェニル)-1-エテニル]-4-(4-ビリジル)-1,3-チアゾールを実施例 3 (B) と同様に処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 4.12 (2H, s), 7.35-7.56 (5H, m), 7.90 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.96 (2H, m), 8.44 (1H, s), 8.65 (2H, m), 10.18 (1H, s).

MS (ES-);  $m/z$ : 440 ( $M^+-1$ ).

実施例 9: 2-(2-3-[(6-イソプロピル-2-ビリジル)メトキシ]アニリノ-2-オキソエチル)ベンゾイックアシッド

(A) 2-イソプロピルビリジン-N-オキシド

2-イソプロピルビリジン (5 g) を酢酸 (27 mL) に溶解し、過酢酸 (9.2 mL, 37% 溶液) を滴下したのち、70°C で 16 時間攪拌した。注意深く溶媒を減圧留去し、残留物にトルエンを加え、残存酢酸を減圧下、共沸留去した。残留物を蒸留にて精製し、127°C/1 mmHg の留分から表題化合物 (4.9 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.91 (1H, heptuplet,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7.28 (1H, m), 7.38-7.47 (2H, m), 8.50 (1H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ).

(B) 6-イソプロピル-2-シアノビリジン

(A) で得られた 2-イソプロピルビリジン-N-オキシド (4.9 g) をジメチルホルムアミド (25 mL) に溶解し、シアン化ナトリウム (5.26 g),

トリエチルアミン (20 mL) を加えた。クロトトリメチルシラン (13.6 mL) を本溶液に滴下したのち、120°Cで16時間攪拌した。反応液を冷却後、溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチル-7%リチウムクロライド水溶液に分配し、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル、85:15、v/v) で精製し、油状物として表題化合物 (978 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42 (6H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 3.22 (1H, heptuplet,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, dd,  $J=7.9, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, dd,  $J=7.6, 1.0\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ).

(C) 6-イソプロピルピコリニックアシッド

(B) で得られた 6-イソプロピル-2-シアノピリジン (978 mg) に5規定塩酸 (13.5 mL) を加え110°Cで16時間攪拌した。反応液を冷却後、1規定水酸化ナトリウムでpHを5.5とし、析出物を濾取、乾燥し、表題化合物 (534 mg) を得た。母液を1規定塩酸でpHを5.5とし、塩化メチレンで5回抽出、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、さらに324 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.23 (1H, heptuplet,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.14 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ).

(D) 6-イソプロピル-2-ヒドロキシメチルピリジン

(C) で得られた 6-イソプロピルピコリニックアシッド (200 mg) をテトラヒドロフラン (6 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、0°Cにてボランテトラヒドロフランコンプレックス (1M、6 mL) を滴下した。同温で3.5時間攪拌し、

メタノールを加えた後、溶媒を減圧留去した。残留物に1規定塩酸を加え、20分間攪拌した。5規定水酸化ナトリウムでpH11とし、塩化メチレンで4回抽出、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール、99：1、v/v）で精製し、無色油状物として表題化合物（145mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41 (d,  $J=6.9$ , 6H), 3.18 (heptuplet,  $J=6.9$ , 1H), 4.84 (s, 2H), 7.12 (d,  $J=7.8$ , 1H), 7.18 (d,  $J=7.5$ , 1H), 7.71 (d,  $J=7.8$ , 1H).

(E) 3-ニトロ-1-[(6-イソプロピル-2-ビリジル)メトキシ]ベンゼン

(D) で得られた6-イソプロピル-2-ヒドロキシメチルビリジン（118mg）、トリフェニルフォスフィン（248mg）、3-ニトロフェノール（132mg）を無水テトラヒドロフラン（7mL）に溶解し、窒素雰囲気下、0℃にてジエチルアゾジカルボキシレート（150 $\mu$ L）を加えた後、室温にて16時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、酢酸エチル-1規定水酸化ナトリウムに分配、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、1：1、v/v）で精製し、黄色油状物として表題化合物（202mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.19 (1H, heptuplet,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 5.37 (1H, s), 7.24 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, ddd,  $J=8.4, 2.7, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, t,  $J=8.4$ ), 7.76 (1H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, ddd,  $J=8.1, 2.4, 1.2\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, t,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

(F) 2-[2-オキソ-2-(3-(E)-2-[4-(4-ビリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-1-エチルアニリノ)エチル]ベンゾイックアシッド

(E) で得られた 3-ニトロ-1-[(6-イソプロピル-2-ビリジル)メトキシ]ベンゼンを実施例 3 (B) と同様に処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.32 (1H, heptuplet,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 4.08 (1H, s), 5.32 (1H, s), 6.34 (1H, broad s), 7.15 (2H, m), 7.29 (2H, m), 7.40-7.63 (3H, m), 7.57 (2H, m), 7.82 (1H, td,  $J=7.5, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ).

MS (ES-);  $m/z$ : 403 ( $M^+-1$ ).

実施例 10: 2-(2-オキソ-2-{3-[2-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]アニリノ}エチル)ベンゾイックアシッド

(A) メチル (E)-3-(3-ニトロフェニル)-2-プロペネート

3-ニトロシンナミックアシッド (10.00 g、51.8 mmol) をメタノール (300 ml) に懸濁し、濃硫酸 (10 ml) を滴下し、モレキュラーシーブスを入れた滴下ロートをつけ脱水しながら 6 時間加熱還流した。溶媒を溜去後、残渣に水を加え、酢酸エチル抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去して、白色固体として表題化合物 (10.72 g、定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.84 (3H, s), 6.59 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, td,  $J=7.3, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.38 (1H, t,  $J=1.5\text{ Hz}$ ).

## (B) メチル 3-(3-アミノフェニル) プロパネート

(A) で得られたメチル (E)-3-(3-ニトロフェニル)-2-プロパネート (2.01 g, 9.70 mmol) をメタノール-酢酸エチル (1:1、v/v、500 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.2 g) を加えて、水素気流下 (1 気圧) 室温で 24 時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を溜去して、淡橙色油状物として表題化合物 (1.73 g、定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.59 (2H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 2.84 (2H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 3.66 (3H, s), 3.66 (2H, br), 6.47-6.53 (2H, m), 6.58 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, td,  $J=7.8, 2.9\text{ Hz}$ ).

## (C) メチル 3-{3-[(N-tert-ブチルカルボニル) アミノ] フェニル} プロパネート

(B) で得られたメチル 3-(3-アミノフェニル) プロパネート (1.73 g, 9.65 mmol) をクロロホルム (80 ml) に溶解して、ジ-tert-ブチル ジカルボネート (3.16 g, 14.5 mmol) を加え、トリエチルアミン (336  $\mu\text{l}$ , 2.41 mmol) を滴下して、室温で 21 時間攪拌した。TLC 上、原料が残存していたため、ジ-tert-ブチル ジカルボネート (3.16 g, 14.5 mmol) およびトリエチルアミン (336  $\mu\text{l}$ , 2.41 mmol) を追加して、室温で 5 時間攪拌した。更に原料が残存していたため、ジ-tert-ブチル ジカルボネート (3.16 g, 14.5 mmol) を追加して、室温で 17 時間攪拌した。溶媒を溜去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1、v/v  $\rightarrow$  クロロホルム) にて精製し、無色油状物として表題化合物 (2.34 g、86.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.52 (9H, s), 2.62 (2H, t,  $J$



=7.8 Hz), 2.92 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.67 (3H, s), 6.46 (1H, br), 6.87 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.13-7.25 (2H, m), 7.26 (1H, br).

(D) tert-ブチル N-[3-(3-アミノ-3-オキソプロピル)フェニル]カルバメート

(C) で得られたメチル 3-{3-[(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル}プロパネート (1.84 g, 6.59 mmol) をメタノール (10 ml) に溶解し、アンモニア-メタノール溶液 (30 ml) を滴下し、室温で18時間攪拌した。TLC上、原料が多く残存していたため、アンモニア-メタノール溶液 (100 ml) を追加し室温で6時間攪拌した。また原料が残存していたため、濃アンモニア水 (28%, 50 ml) を追加し、更に室温で17時間攪拌した。メタノールを溜去後、酢酸エチル抽出、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去して、無色油状物として表題化合物 (1.60 g, 91.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.51 (9H, s), 2.52 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.94 (2H, t, J=7.8 Hz), 5.44 (2H, br), 6.54 (1H, br), 6.89 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.10-7.22 (2H, m), 7.31 (1H, br).

(E) tert-ブチル N-[3-(3-アミノ-3-チオキソプロピル)フェニル]カルバメート

(D) で得られた tert-ブチル N-[3-(3-アミノ-3-オキソプロピル)フェニル]カルバメート (1.58 g, 5.98 mmol) を THF (30 ml) に溶解し、反応系内を窒素置換した。Lawessons' 試薬 (1.21 g, 2.99 mmol) を加え、室温で10分間攪拌後、約60℃にて2時間半加熱した。溶媒を溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ク

クロロホルム→クロロホルム：メタノール＝30：1、v/v)にて精製し、淡黄色油状物として表題化合物(1.08g、64.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.52 (9H, s), 2.94 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.08 (2H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 6.51 (1H, br), 6.81 (1H, br), 6.92 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.11 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.21 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.35 (2H, br).

(F) 3-[2-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]アニリン

(E)で得られたtert-ブチル N-[3-(3-アミノ-3-チオキソプロピル)フェニル]カルバメート(200mg、0.72mmol)をエタノール(5ml)に溶解し、フェナシルブロマイド(142mg、0.72mmol)を加えて、1時間20分間加熱還流した。溶媒を溜去後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルム抽出、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去した。これを塩化メチレン(5ml)に溶解し、氷冷下トリフルオロ酢酸(5ml)を滴下し、同温にて30分間攪拌した。溶媒を溜去後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム抽出、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)にて精製し、黄色油状物として表題化合物(194mg、96.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.06 (2H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 3.33 (2H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 3.61 (2H, br), 6.52-6.58 (2H, m), 6.65 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.08 (1H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.28-7.35 (2H, m), 7.41 (2H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.89 (2H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ).

(G) 2-(2-オキソ-2-{3-[2-(4-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] アニリノ} エチル) ベンゾイックアシッド

(F) で得られた 3-[2-(4-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] アニリン (194 mg、0.69 mmol) をトルエン (5 ml) に溶解し、ホモフタリックアンハイドライド (約 75%、168 mg、1.04 mmol) を加え、30 分間加熱還流した。冷却後、不溶物を濾取し、エーテルにて洗浄して、白色粉末として表題化合物 (187 mg、61.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.05 (2H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 3.33 (2H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 4.08 (2H, s), 6.95 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.30-7.45 (7H, m), 7.51 (1H, td,  $J=7.3, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, br), 7.88 (1H, dd,  $J=7.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.92-7.96 (2H, m), 10.04 (1H, br), 12.82 (1H, br).  
FAB/MS;  $m/z$ : 443 ( $\text{MH}^+$ ).

実施例 11: 2-(2-オキソ-2-{3-[2-(4-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル) シクロプロピル] アニリノ} エチル) ベンゾイックアシッド

(A) メチル 2-(3-ニトロフェニル)-1-シクロプロパンカルボキシレート

エーテル (30 ml) および 40% 水酸化カリウム水溶液 (10 ml) を氷冷下激しく攪拌し、N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (3.5 g、24.1 mmol) を少しずつ加え、同温で 30 分間攪拌した。静置し、上層としてジアソメタン-エーテル溶液を調整した。

一方、実施例 10 (A) で合成したメチル (E)-3-(3-ニトロフェニル)-2-プロペネート (500 mg、2.41 mmol) をエーテル (300 ml) に溶解し、酢酸パラジウム (5 mg、0.024 mmol) を加え、反応

系内を窒素置換した。氷冷下、ここに上記で調整したジアゾメタン-エーテル溶液をゆっくり加え、同温で1時間攪拌後、室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸を加えて、溶媒を溜去後、トルエンにて共沸した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1、v/v）にて精製し、淡黄色油状物として表題化合物（504mg、94.4%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34–1.42 (1H, m), 1.64–1.73 (1H, m), 1.93–2.01 (1H, m), 1.58–1.66 (1H, m), 3.74 (3H, s), 7.46 (2H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, s), 8.03–8.10 (1H, m).

(B) 2-(3-ニトロフェニル)-1-シクロプロパンカルボキリックアシッド

(A) で得られたメチル 2-(3-ニトロフェニル)-1-シクロプロパンカルボキシレート (497mg、2.25mmol) をメタノール (5ml) に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (5ml、5.0mmol) を滴下し室温で1時間攪拌後、溶媒を溜去した。残渣に1規定塩酸水溶液を加え、pH約1とし酢酸エチル抽出、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去して、白色固体として表題化合物 (471mg、定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.30–1.39 (0.5H, m), 1.40–1.49 (0.5H, m), 1.54–1.64 (1H, m), 1.92–2.05 (1H, m), 2.50–2.56 (0.5H, m), 2.58–2.64 (0.5H, m), 7.48–7.58 (2H, m), 8.00 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.02–8.10 (1H, m).

(C) 2-(3-ニトロフェニル)-1-シクロプロパンカルボキサミド

(B) で得られた 2-(3-ニトロフェニル)-1-シクロプロパンカルボキリックアシッド (460mg、2.22mmol) に塩化チオニル (10ml)

を加え、30分間加熱還流した。冷却後、過剰の試薬を溜去し、トルエンより共沸した。氷冷下、ここに濃アンモニア水(28%、20ml)を加え同温で2時間攪拌後、室温で14時間攪拌した。析出物を濾取し水にて洗浄後、乾燥して、淡黄色粉末として表題化合物(398mg、87.1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.32–1.39 (0.5H, m), 1.52–1.62 (1H, m), 1.66–1.73 (0.5H, m), 1.95–2.01 (1H, m), 1.48–1.55 (0.5H, m), 2.78–2.87 (0.5H, m), 2.49–2.64 (2H, m), 7.97–8.14 (2H, m).

(D) 2-(3-ニトロフェニル)-1-シクロプロパンカルボチオアミド

(C) で得られた 2-(3-ニトロフェニル)-1-シクロプロパンカルボキサミド(183mg、0.89mmol)をTHF(5ml)に懸濁し、反応系内を窒素置換した。ここにLawesson's試薬(179mg、0.44mmol)を加え、約70℃にて1時間半攪拌した。冷却後、溶媒を溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム→クロロホルム:メタノール=30:1、v/v)にて精製し、淡黄色油状物として表題化合物(122mg、62.0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50–1.62 (1H, m), 1.97–2.08 (1H, m), 2.15–2.24 (1H, m), 2.81–2.91 (1H, m), 7.21 (1H, br), 7.46 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, br), 7.92 (1H, s), 8.05 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ).

(E) 2-[2-(3-ニトロフェニル)シクロプロピル]-4-フェニル-1,3-チアゾール

(D) で得られた 2-(3-ニトロフェニル)-1-シクロプロパンカルボチオアミド(122mg、0.55mmol)をエタノール(5ml)に溶解し、

2-ブロモアセトフェノン (109 mg、0.55 mmol) を加え、1時間加熱還流した。冷却後、溶媒を溜去し、残渣をエタノールおよびエーテルより粉末状として濾取し、エーテルにて洗浄して、淡橙色粉末として表題化合物 (158 mg、89.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.70–1.80 (1H, m), 1.91–2.00 (1H, m), 2.09–2.19 (1H, m), 2.85–2.96 (1H, m), 7.47 (1H, s), 7.48–7.60 (4H, m), 7.73 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.05–8.20 (4H, m).

(F) 3-[2-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)シクロプロピル]アニリン

(E) で得られた 2-[2-(3-ニトロフェニル)シクロプロピル]-4-フェニル-1,3-チアゾール (151 mg、0.47 mmol) をエタノール (10 ml) に溶解し、塩化スズ (II) 一水和物 (372 mg、1.65 mmol) を加え、5時間加熱還流した。水冷下、反応液に1.5規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム抽出、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去して、淡橙色油状物として表題化合物 (114 mg、83.1%) を得た。

(G) 2-(2-オキソ-2-{3-[2-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)シクロプロピル]アニリノ}エチル)ベンゾイックアシッド

(F) で得られた 3-[2-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)シクロプロピル]アニリン (114 mg、0.39 mmol) をトルエン (3 ml) に溶解し、ホモフタリックアンハイドライド (約75%、95 mg、0.59 mmol) を加え、30分間加熱還流した。冷却後、不溶物を濾取し、エーテルにて洗浄して、白色粉末として表題化合物 (139 mg、78.4%) を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.53–1.63 (1H, m), 1.70

-1.80 (1H, m), 2.47-2.57 (1H, m), 2.61-2.71 (1H, m), 4.07 (2H, s), 6.90 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.21 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.29-7.52 (8H, m), 7.84-7.89 (2H, m), 7.89-8.50 (2H, m), 10.05 (1H, s), 12.75 (1H, br).

EI/MS;  $m/z$ : 454 ( $M^+$ ).

FAB/MS;  $m/z$ : 455 ( $MH^+$ ).

実施例12: 2-(2-オキソ-2-(3-((4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ)カルボニルアニリノ)エチル)ベンゾイックアシッド

(A) 4-フェニル-1,3-チアゾール-2-アミン

2-ブロモアセトフェノン (13.1 g, 65.7 mmol)、チオ尿素 (5.00 g, 65.7 mmol) をエタノール (100 mL) に溶解し、2時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮、残渣を2-プロパノールより再結晶し、白色固体として表題化合物 (16.5 g, 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.10 (1H, s), 7.48-7.54 (3H, m), 7.67 (2H, dd,  $J=1.5, 7.8$  Hz).

(B)  $N^1$ -(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)-3-ニトロベンズアミド

(A) で得られた4-フェニル-1,3-チアゾール-2-アミン (250 mg, 0.972 mmol)、3-ニトロ安息香酸 (163 mg, 0.972 mmol) を塩化メチレン (10 mL) に溶解し、0°Cにてジイソプロピルアミン (0.508 mL, 2.92 mmol)、 $N,N$ -ビス(2-オクソ-3-オキサゾリジニル)ホスホロジアミジッククロリド (297 mg, 1.17 mmol) を加え、さらにDMF (5 mL) を加えた。室温にて15時間攪拌し、反応液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-1規定塩酸水溶液に分配し、有機層を飽和炭酸水素ナ

トリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル、5 : 1、v/v）で精製し、白色固体として表題化合物を（59.9mg、19%）を得、混合物のフラクションをヘキサンから再結晶し、白色固体として表題化合物を（44.7mg、14%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.14–7.23 (4H, m), 7.45–7.49 (1H, m), 7.46 (1H, t,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, dd,  $J=1.0, 7.8\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, dt,  $J=8.3, 1.0\text{ Hz}$ ), 8.51 (1H, t,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 12.09 (1H, br).

(C)  $\text{N}^1$ -(4-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル)-3-アミノベンズアミド

(B) で得られた  $\text{N}^1$ -(4-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル)-3-ニトロベンズアミド（105mg、0.322mmol）をエタノール（5mL）に溶解し、塩化スズ（II）・2水和物（363mg、1.61mmol）を加え、2時間加熱還流した。反応液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ヘキサンを加えて析出した固体を濾取し、白色固体として表題化合物を（75.8mg、80%）得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.04–7.07 (1H, m), 7.28–7.44 (7H, m), 7.93–7.95 (2H, m).

(D) 2-(2-オキソ-2-(3-((4-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル) アミノ) カルボニルアニリノ) エチル) ベンゾイックアシッド

(C) で得られた  $\text{N}^1$ -(4-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル)-3-アミノベンズアミド（75.8mmol、0.257mmol）をトルエン



(5 mL) に溶解し、ホモフタル酸無水物 (62.4 mg、0.385 mmol) を加え、2 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、トルエンを加え、析出した固体を濾取し、白色アモルファスとして表題化合物を (105 mg、89%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 4.14 (2H, s), 7.32–7.48 (7H, m), 7.52–7.56 (1H, m), 7.69 (1H, s), 7.82 (2H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, dd,  $J=1.5, 6.8\text{ Hz}$ ), 7.85 (2H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.28 (1H, br), 10.31 (1H, br), 12.75 (1H, br).

FAB-MS;  $m/z$ : 458 ( $\text{MH}^+$ ).

実施例 13: 2-(2-2, 4-ジフルオロ-5-[(3-イソプロピル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) メトキシ] アニリノ-2-オキソエチル) ベンゾイックアシッド

(A) エチル 3-イソプロピル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-カルボキシレート

イソ酪酸アミド (9.1 g、0.104 mol) をトルエン (300 mL) に懸濁し、クロロカルボニルスルフェニルクロリド (15 g、0.115 mol) を加え、2 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残留物にエチルシアノホルメート (50 mL)、キシレン (40 mL) を加え、3 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、4:1, v/v) で精製し、淡黄色油状物として表題化合物 (14 g、67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.52 (6H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.54 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 3.56 (1H, m), 4.60 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ).

(B) (3-イソプロピル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) メタノール

(A) で得られたエチル 3-イソプロピル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-カルボキシレート (13.8 g、68.9 mmol) をメタノール (500 mL) に溶解し、氷冷攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム (4.4 g) を加え、30分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチル-水に分配し、有機層を分取後、水層を弱酸性にし、酢酸エチルで再度抽出した。有機層をあわせて硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、白色粉末として表題化合物 (10.7 g、98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.52 (6H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 3.41 (1H, m), 5.09 (2H, s).

(C) 2, 4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル [(3-イソプロピル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) メチル] エーテル

(B) で得られた (3-イソプロピル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) メタノール (4.5 g、28.4 mmol)、2, 4-ジフルオロ-5-ニトロフェノール (5.0 g、28.6 mmol)、トリフェニルホスフィン (10 g) をTHF (200 mL) に溶解し、氷冷下ジエチルアソジカルボキシレート (6 mL) を滴下した。滴下終了後、室温にて19時間攪拌し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-塩化メチレン、1:2、v/v) で精製し、淡黄色油状物として表題化合物 (6.0 g、67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41 (6H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 3.35 (1H, m), 5.57 (2H, s), 7.15 (1H, t,  $J=10.0\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ).

(D) 2-(2-2, 4-ジフルオロ-5-[(3-イソプロピル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) メトキシ] アニリノ-2-オキソエチル) ベンゾイックアシッド

(C) で得られた 2, 4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル [(3-イソプロピル-1, 2, 4-チアゾール-5-イル) メチル] エーテル (2.1 g、6.66 mmol) を酢酸エチル (50 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (水分50%、200 mg) を加え、50℃で4時間接触還元した。触媒を濾去、溶媒を減圧留去した後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、1:2、v/v) で精製し、淡褐色油状物 (510 mg、27%) を得た。このうち100 mgをトルエン (3 ml) に溶解し、ホモフタル酸無水物 (60 mg) を加え、80℃で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、20:1、v/v) で精製し、白色粉末として表題化合物 (136 mg、86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.36 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.28 (1H, m), 4.03 (2H, s), 5.52 (2H, s), 7.08 (1H, m), 7.30-7.45 (3H, m), 7.88 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ).

FAB-MS;  $m/z$ : 448 ( $\text{MH}^+$ )

実施例 14: 2-(3-アミノ-5-((4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ) アニリノ-2-オキシエチル) ベンゾイックアシッド

(A) 2-(クロロメチル)-4-イソプロピル-1, 3-チアゾール

(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メタノール (1.04 g、6.59 mmol) を塩化メチレン (10 mL) に溶解し、0℃にて塩化チオニル (721  $\mu\text{L}$ 、9.88 mmol) を加え室温にて2時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮、トルエンにて共沸した。残渣をジエチルエーテルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧濃縮し、茶色油状物として表題化合物を (982 mg、85%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.31 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.0

9 (1H, septet,  $J=6.8$  Hz), 4.83 (2H, s), 6.91 (1H, d,  $J=1.0$  Hz).

(B) 2-((3, 5-ジニトロフェノキシ)メチル)-4-イソプロピル-1, 3-チアゾール

3, 5-ジニトロフェノール (686 mg, 3.37 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、0℃にて水素化ナトリウム (60% in oil, 224 mg, 5.59 mmol) を加え、0℃にて10分攪拌した。0℃にて (A) で得られた 2-(クロロメチル)-4-イソプロピル-1, 3-チアゾール (982 mg, 5.59 mmol) の DMF (5 mL) 溶液を滴下し、室温にて16時間攪拌した。反応液を0℃にて1規定塩酸水溶液にて希釈し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、水、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル, 10:1, v/v) にて精製し、茶色結晶として表題化合物を (43.5 mg, 36%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 3.12 (1H, septet,  $J=6.8$  Hz), 5.52 (2H, s), 6.98 (1H, s), 8.26 (2H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.68 (1H, t,  $J=2.0$  Hz).

(C) 5-((4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)メトキシ)-1, 3-ベンゼンジアミン

(B) で得られた 2-((3, 5-ジニトロフェノキシ)メチル)-4-イソプロピル-1, 3-チアゾール (435 mg, 1.34 mmol) のエタノール (10 mL) 溶液に、塩化スズ (II)・二水和物 (3.04 g, 13.5 mmol) を加え、2時間加熱還流した。反応液に0℃にて4規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧濃

縮し茶色油状物として表題化合物を (351mg、71%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.31 (6H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.61 (2H, br), 3.10 (1H, septet,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.59 (2H, br), 5.25 (2H, s), 5.70 (1H, t,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 5.80 (2H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, s).

(D) tert-ブチル N-3-アミノ-5-((4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ) フェニルカーバメート

(C) で得られた 5-((4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ) -1, 3-ベンゼンジアミン (351mg、1.33mmol) の THF (10mL) 溶液に、0°Cにてジ-tert-ブチルジカルボナート (291mg、1.33mmol) を加え、15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム→クロロホルム-メタノール、98:2、v/v) にて精製し、茶色油状物として表題化合物を (238mg、49%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (6H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.50 (9H, s), 1.58 (2H, br), 3.10 (1H, septet,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 5.26 (2H, s), 6.03 (1H, t,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.36 (1H, t,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.55 (1H, s), 6.88 (1H, s).

(E) 2-(3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -5-((4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ) アニリノ-2-オキソエチル) ベンゾイックアシッド

(D) で得られた tert-ブチル N-3-アミノ-5-((4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ) フェニルカーバメートをトルエン (5mL) に溶解し、ホモフタル酸無水物 (159mg、0.983mmol) を加え、1.5時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィー (クロロホルム→クロロホルム-メタノール、98:2→96:4、v/v) にて精製し、白色結晶として表題化合物を (292 mg、85%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.47 (9H, s), 3.12 (1H, septet  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.99 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.79 (1H, s), 6.87 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.12–7.58 (4H, m), 8.05 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.95 (1H, s).

(F) 2-(3-アミノ-5-((4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ)アニリノ-2-オキシエチル)ベンゾイックアシッド

(E) で得られた 2-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-((4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ)アニリノ-2-オキシエチル)ベンゾイックアシッド (100 mg、0.190 mmol) に、0°C にて 4 規定塩酸-ジオキサン (2 mL) を滴下した。室温にて 3 時間攪拌した後、反応液をトルエン、エーテル共沸により減圧濃縮し、残渣にエーテルを加え濾取し、白色結晶として表題化合物を (78.8 mg、83%) 二塩酸塩として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ - $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.18 (1H, septet,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.92 (2H, br), 4.06 (2H, s), 5.41 (2H, s), 6.86 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.30–7.52 (6H, m), 7.99 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 10.18 (1H, s).

FAB-MS;  $m/z$ : 426 ( $\text{MH}^+$ )

実施例 15: (4S, 5S)-5-[(5-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-3-ピリジルアミノ)カルボニ

ル] - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-カルボキシリックアシッド

(A) 5-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ニコチン酸アシッド

5-ピリジンカルボキシリックアシッド (5.00 g、29.9 mmol) をtert-ブタノール (35 ml) に懸濁し、トリエチルアミン (8.34 ml、59.8 mmol) およびジフェニルリン酸アジド (7.10 ml、32.9 mmol) を滴下し、3時間加熱還流した。氷冷下、反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH > 10としてエーテル洗浄した。再び氷冷し下1規定塩酸水溶液にてpH約4とし析出物を濾取、水およびエーテルより洗浄して、白色粉末として表題化合物 (3.27 g、45.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.49 (9H, s), 8.45 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.75 (1H, s), 9.83 (1H, br).

(B) tert-ブチル N-(5-[メトキシ(メチル)アミノ]カルボニル-3-ピリジル)カルバメート

(A) で得られた 5-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ニコチン酸アシッド (3.25 g、13.6 mmol) を塩化メチレン (100 ml) に懸濁し、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.00 g、20.5 mmol) を加え、氷冷下N, N-ビス-(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド (6.95 g、27.3 mmol) を加え、ジイソプロピルエチルアミン (9.51 ml、54.6 mmol) を滴下した。同温にて10分間攪拌後、室温で24時間攪拌し、溶媒を溜去した。残渣に水を加えクロロホルム抽出、5%クエン酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去して、淡黄色油状物とアワ状物質の混合物として表題化合物 (1.80 g、46.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 1.53 (9H, s), 3.38 (3H, s), 3.

5.9 (3H, s), 7.27 (1H, br), 8.24 (1H, br), 8.59 (1H, d,  $J=1.9$  Hz), 8.64 (1H, d,  $J=1.9$  Hz).

(C) tert-ブチル N-(5-ホルミル-3-ピリジル) カルバメート

(B) で得られた tert-ブチル N-(5-[メトキシ(メチル)アミノ]カルボニル-3-ピリジル) カルバメート (1.80 g, 6.40 mmol) を THF (20 ml) に溶解し、系内を窒素置換した。-78°C に冷却後、水素化リチウムアルミニウム (291 mg, 7.68 mmol) / THF (10 ml) 懸濁液を 30 分かけて少しずつ滴下し、同温にて 2 時間半攪拌後、氷冷にて 20 分間攪拌した。再び -78°C に冷却後、5% 硫酸水素カリウム水溶液 (20 ml) を加え、室温まで昇温した。溶媒を溜去後、残渣を酢酸エチル抽出、1 規定水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去して、黄色アワ状物質と油状物との混合物として表題化合物 (1.42 g、定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.55 (9H, s), 6.78 (1H, br), 8.44 (1H, br), 8.69 (1H, d,  $J=1.9$  Hz), 8.75 (1H, d,  $J=1.9$  Hz), 10.10 (1H, s).

(D) 2-(プロモメチル)-4-イソプロピル-1,3-チアゾール

(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル) メタノール (1.55 g, 9.86 mmol) を塩化メチレン (20 ml) に溶解し、トリフェニルホスフィン (3.10 g, 11.8 mmol) を加え、四臭化炭素 (3.92 g, 11.8 mmol) / 塩化メチレン (10 ml) 溶液を滴下して、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を溜去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン $\rightarrow$ ヘキサン:酢酸エチル=10:1、v/v) にて精製し、黄色油状物として表題化合物 (1.39 g、64.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (6H, d,  $J=7.3$  Hz), 3.0



1-3. 15 (1H, m), 4. 72 (2H, s), 6. 92 (1H, s).

(E) ジエチル [(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メチル]  
ホスホネート

(D) で得られた 2-(プロモメチル)-4-イソプロピル-1, 3-チアゾール (1. 39 g、6. 31 mmol) をトルエン (30 ml) に溶解し、亜リン酸トリエチル (1. 08 ml、6. 31 mmol) を滴下し、21 時間加熱還流した。一度溶媒を溜去後、残渣を再びトルエン (30 ml) に溶解し、亜リン酸トリエチル (1. 08 ml、6. 31 mmol) を滴下し、20 時間加熱還流した。亜リン酸トリエチル (1. 08 ml、6. 31 mmol) を追加し、更に 10 時間加熱還流した。溶媒を溜去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム→クロロホルム：酢酸エチル=1:1→1:2、v/v) にて精製し、淡黄色油状物として表題化合物 (1. 92 g、定量的) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 29 (6H, d, J=6. 8 Hz), 1. 30 (6H, t, J=6. 8 Hz), 3. 01-3. 15 (1H, m), 3. 61 (2H, d, J=21. 5 Hz), 4. 11 (2H, q, J=6. 8 Hz), 4. 13 (2H, q, J=6. 8 Hz), 6. 81 (1H, s).

(F) tert-ブチル N-5-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エチニル]-3-ビリジルカルバメート

(E) で得られた ジエチル [(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メチル] ホスホネート (0. 87 g、3. 14 mmol) をメタノール (30 ml) に溶解し、(C) で得られた tert-ブチル N-(5-ホルミル-3-ビリジル) カルバメート (0. 70 g、3. 14 mmol) /メタノール (10 ml) 溶液を滴下し、氷冷下ナトリウムメトキシド (203 mg、3. 76 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。ナトリウムメトキシド (203 mg、3. 76 mmol) を追加し、5時間室温で攪拌した。溶媒を溜去後、

残渣に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム→クロロホルム：酢酸エチル＝3：1→2：1、v/v）にて精製し、白色固体として表題化合物（0.82 g、75.7%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.33 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.54 (9H, s), 3.07–3.20 (1H, m), 6.70 (1H, s), 6.85 (1H, s), 7.33 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 7.39 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 8.29 (2H, br), 8.41 (1H, s).

(G) 5-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-3-ビリジンアミン

(F) で得られた *tert*-ブチル N-5-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-3-ビリジルカルバメート (153 mg, 0.45 mmol) を塩化メチレン (5 ml) に溶解し、氷冷下トリフルオロ酢酸 (5 ml) を滴下し同温で1時間攪拌後、室温で2時間半攪拌した。溶媒を溜去後、残渣に水を加え、エーテル洗浄、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にてpH約8とし、クロロホルム抽出、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去して、淡黄色固体として表題化合物 (72 mg, 66.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (6H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.06–3.18 (1H, m), 3.74 (2H, br), 6.84 (1H, s), 7.09–7.12 (1H, m), 7.24–7.29 (2H, m), 8.03 (1H, d,  $J=2.9\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ).

(H) メチル (4S, 5S)-5-[(5-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-3-ビリジニアミノ)カルボニル]-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボキシレート

(G) で得られた 5 - [(E) - 2 - (4 - イソプロピル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 1 - エテニル] - 3 - ビリジンアミン (72 mg、0.30 mmol) を塩化メチレン (5 ml) に溶解し、実施例 28 (A) で合成した (4 S, 5 S) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシリックアシッド (90 mg、0.44 mmol) を加え、氷冷下ジイソプロピルエチルアミン (123  $\mu$ l、0.71 mmol) を滴下し、N, N - ビス - (2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル) ホスフィン酸クロリド (90 mg、0.35 mmol) を加え、同温で 10 分間攪拌後、室温で 16 時間攪拌した。溶媒を溜去後、残渣に水を加え、クロロホルム抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム  $\rightarrow$  クロロホルム : メタノール = 20 : 1, v/v) にて精製し、淡黄色油状物として表題化合物 (78 mg、61.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.55 (3H, s), 1.59 (3H, s), 3.05 - 3.20 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.87 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 4.94 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 6.88 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.35 - 7.45 (2H, m), 8.42 - 8.65 (3H, m).

(I) (4 S, 5 S) - 5 - [(5 - [(E) - 2 - (4 - イソプロピル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 1 - エテニル] - 3 - ビリジルアミノ) カルボニル] - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシリックアシッド

(H) で得られたメチル (4 S, 5 S) - 5 - [(5 - [(E) - 2 - (4 - イソプロピル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 1 - エテニル] - 3 - ビリジルアミノ) カルボニル] - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (78 mg、0.18 mmol) を THF - メタノール (3 : 1, v/v, 4 ml) に溶解し、氷冷下水酸化リチウム - 水和物 (8 mg、0.20

mmol) / 水 (1 ml) 溶液を滴下し、室温で3時間半撈拌した。溶媒を溜去後、残渣に少量の水を加えエーテル洗浄、1規定塩酸水溶液にてpH約7とし、クロロホルム抽出、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去した。残渣にヘキサンを加え、粉末状として濾取し、ヘキサンより洗浄して、淡黄色粉末として表題化合物 (75 mg、定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.27 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.45 (6H, s), 2.99-3.10 (1H, m), 4.73-4.83 (2H, m), 7.30 (1H, s), 7.46 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 8.39 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.71 (1H, s), 10.64 (1H, br).

EI/MS;  $m/z$ : 417 ( $M^+$ ).

FAB/MS;  $m/z$ : 418 ( $MH^+$ ).

実施例 16: 2 - (3 - ((4 - イソプロピル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) メトキシ) - 5 - (メトキシカルボニル) アニリノ) - 2 - オクソエチルベンゾイックアシッド

(A) ジメチル 5 - ((4 - イソプロピル 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) メトキシ) イソフタレート

ジメチル 5 - ヒドロキシフタレート (1.34 g、6.36 mmol)、(4 - イソプロピル 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) メタノール (1.00 g、6.36 mmol) およびトリフェニルホスフィン (1.67 g、6.36 mmol) のTHF (20 mL) 溶液に、 $-15^\circ\text{C}$ にてアソジカルボン酸ジエチル (1.00 mL、6.36 mmol) を加えた。室温にて3時間撈拌した後、溶媒を塩化メチレン共沸により減圧濃縮した。残渣に塩化メチレンを加え、不溶物を濾別し、塩化メチレンにて洗浄した。濾液と洗液を合わせて減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル、5:1、v/v) にて精製し、無色油状物と結晶の混合物として表題化合物を (2.20 g、99%) 得

た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.12 (1H, septet,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.94 (6H, s), 5.42 (2H, s), 6.92 (1H, s), 7.87 (2H, s), 8.33 (1H, d,  $J=1.2\text{ Hz}$ ).

(B) 3-((4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)メトキシ)-5-(メトキシカルボニル)ベンゾイックアシッド

(A) で得られたジメチル 5-((4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)メトキシ)イソフタレート (1.99 g, 5.69 mmol) のメタノール (40 mL) 溶液に、 $0^\circ\text{C}$  にて水酸化バリウム・八水和物 (897 mg, 2.84 mmol) のメタノール (20 mL) 溶液を加え、室温にて16時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を1規定塩酸水溶液にて希釈し、酢酸エチルにて抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム $\rightarrow$ クロロホルム-メタノール、10:1 $\rightarrow$ 5:1、v/v) にて精製し、表題化合物を (496 mg) 得、原料を (1.31 g) 回収した。ただし、両化合物とも、エチルエステルとの分離困難な混合物であった。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.25 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.04 (1H, septet,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.87 (3H, s), 5.52 (2H, s), 7.31 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.13 (1H, s).

(C) メチル 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-((4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)メトキシ)ベンゾエート

(B) で得られた 3-((4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)メトキシ)-5-(メトキシカルボニル)ベンゾイックアシッド (102 mg)

のtert-ブタノール (5 mL) 溶液に、トリエチルアミン (51.0  $\mu$ L、0.365 mmol)、ジフェニルリン酸アジド (72.2  $\mu$ L、0.335 mmol) を加え、13.5 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム $\rightarrow$ クロロホルム-メタノール、9:1、v/v $\rightarrow$ メタノール) にて精製し、エチルエステルとの分離困難な混合物として表題化合物を (72.2 mg) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.52 (9H, s), 3.11 (1H, septet,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.89 (3H, s), 5.36 (2H, s), 6.61 (1H, br), 6.89 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.53–7.54 (2H, m).

(D) 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-((4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ)ベンゾイックアシッド

(C) で得られた 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-((4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ)ベンゾイックアシッド (72.2 mg) のジオキサン (2 mL) 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加えた。混和しないので、メタノール (1 mL) を加え、室温にて 18 時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を 1 規定塩酸水溶液にて希釈し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄、硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧濃縮し、白色固体として表題化合物を (60.3 mg) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.31 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.52 (9H, s), 3.09 (1H, septet,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 5.36 (2H, s), 7.14 (1H, d,  $J=0.7\text{ Hz}$ ), 7.31 (1H, d,  $J=1.2, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, br), 7.64–7.65 (1H, m).

(E) メチル 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-((4-イ

ソプロビル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ) ベンゾエート

(D) で得られた 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-((4-イソプロビル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ) ベンゾイックアシッド (60.3 mg) の THF (3 mL) -メタノール (1 mL) 溶液に、0℃にてトリメチルシリルジメタノール (2.0 M in hexane, 85.5  $\mu$ L, 0.169 mmol) を加え、室温にて 15.5 時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル、5:1, v/v) にて精製し、無色油状物として表題化合物を (57.2 mg, 92%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.52 (9H, s), 3.11 (1H, septet,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.89 (3H, s), 5.36 (2H, s), 6.61 (1H, br), 6.89 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.53-7.54 (2H, m).

(F) メチル 3-アミノ-5-((4-イソプロビル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ) ベンゾエート

(E) で得られたメチル 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-((4-イソプロビル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ) ベンゾエート (57.2 mg, 0.140 mmol) に 0℃にて 4 規定塩酸-ジオキサン (2 mL) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。溶媒をクロロホルム共沸により減圧濃縮、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて希釈し、クロロホルムにて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧濃縮し、淡黄色油状物として表題化合物を (44.4 mg、定量的) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.11 (1H, septet,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.88 (3H, s), 5.33 (2H, s), 6.53 (1H, t,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 6.90 (1H, d,  $J=1.0\text{ Hz}$ ), 7.03 (1H, t,  $J=1.0\text{ Hz}$ ), 7.08 (1H, d,  $J=1.0\text{ Hz}$ ).

7 Hz).

(G) 2-(3-((4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)メトキシ)-5-(メトキシカルボニル)アニリノ)-2-オクソエチルベンゾイックアシッド

(F) で得られたメチル 3-アミノ-5-((4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)メトキシ)ベンゾイックアシッド (44.4 mg, 0.145 mmol) のトルエン (2 mL) 溶液に、ホモフタル酸無水物 (23.5 mg, 0.145 mmol) を加え、1 時間加熱還流した。反応液を 0°C に冷却し、固体を濾取、トルエンにて洗浄し、白色結晶として表題化合物を (48.3 mg, 71%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.24 (6H, d, J=6.8 Hz), 3.03 (1H, septet, J=6.8 Hz), 3.83 (3H, s), 4.09 (2H, s), 5.42 (2H, s), 7.27 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.35-7.40 (2H, m), 7.51 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.60 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.89 (1H, d, J=7.6 Hz), 10.4 (1H, s), 12.82 (1H, s).

EI-MS; m/z: 468 (M<sup>+</sup>)

実施例 17: 2-[2-(5-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-3-ピリジルアミノ)-2-オキソエチル]ベンゾイックアシッド

実施例 15 (G) で得られた 5-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-3-ピリジンアミンを、実施例 1 に示した条件で処理し、表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.36 (6H, d, J=6.7 Hz), 3.14 (1H, heptuplet), 4.24 (2H, s), 7.38 (1H, s),



7.50 (1H, t,  $J=6.0$  Hz), 7.53 (2H, s), 7.63 (1H, t,  $J=6.0$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J<1$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J=1.8$  Hz), 8.42 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.65 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 8.70 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 10.48 (1H, s), 12.94 (1H, s).

MS (ES<sup>-</sup>);  $m/z$ : 406 ( $M^+-1$ ).

実施例18: 2-[2-(6-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-2-ピリジルアミノ)-2-オキシエチル]ベンゾイックアシッド

(A) 6-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピコリニックアシッド

2,6-ピリジンジカルボン酸を実施例15(A)と同様に処理し、表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.56 (9H, s), 7.76 (1H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.99 (1H, t,  $J=7.5$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 10.09 (1H, s), 13.18 (1H, s).

(B) tert-ブチル N-(6-[メトキシ(メチル)アミノ]カルボニル-2-ピリジル)カルバメート

6-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピコリニックアシッドを実施例15(B)と同様に処理し、表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.64 (9H, s), 3.48 (3H, s), 3.82 (3H, s), 7.39 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 7.86 (1H, t,  $J=8.0$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J=8.0$  Hz).

(C) tert-ブチル N-(6-ホルミル-2-ピリジル)カルバメート

(B)で得られた tert-ブチル N-(6-[メトキシ(メチル)アミノ]

カルボニル-2-ビリジル) カルバメートを実施例15 (C)と同様に処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.64 (9H, s), 7.64 (1H, broad s), 7.73 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.31 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 10.03 (1H, s).

(D) tert-ブチル N-6-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-2-ビリジルカルバメート

(C)で得られたジエチル [(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル]ホスホネート, 実施例15 (E)で得られたジエチル [(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル]ホスホネートを実施例15 (F)と同様に処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (6H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1.65 (9H, s), 3.25 (1H, heptuplet,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 6.98 (1H, s), 7.18 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.23-7.42 (2H, m), 7.78 (2H, m), 7.98 (1H, m).

MS (ES+);  $m/z$ : 346 ( $\text{MH}^+$ ).

(F) 2-[2-(6-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-2-ビリジルアミノ)-2-オキソエチル]ベンゾイックアシッド

(D)で得られたtert-ブチル N-6-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-2-ビリジルカルバメートを実施例15 (G)について実施例1と同様に処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.37 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.18 (1H, heptuplet,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 4.26 (2H, s), 7.50 (5H, m), 7.62 (1H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.86 (2H, m),

8.01 (2H, m), 10.67 (1H, s), 12.97 (1H, broad s).

MS (ES<sup>-</sup>); m/z : 406 (M<sup>+</sup>-1).

実施例19 : 2-[2-(5-[(E)-2-(3-イソプロピル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-1-エテニル]-3-ピリジルアミノ)-2-オキソエチル] ベンゾイックアシッド

(A) 5-クロロメチル-3-イソプロピル-1, 2, 4-チアジアゾール

実施例13 (B) で得られた3-イソプロピル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) メタノール (0.57 g) を塩化メチレン (4 mL) に溶解し、ピリジン (0.87 mL)、メタンсульフォニルクロライド (0.84 mL) を氷冷下加えた後、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチル-水に分配し、1規定塩酸、飽和硫酸銅水溶液、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-塩化メチレン、1:1、v/v) で精製し、油状物として表題化合物 (378 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.53 (6H, d, J=7.2 Hz), 3.40 (1H, m), 5.01 (2H, s).

(B) ジエチル (3-イソプロピル-1, 2, 4)-チアジアゾール-5-イル) メチルフォスフォネート

(A) で得られた5-クロロメチル-3-イソプロピル-1, 2, 4-チアジアゾール (378 mg) をアセトン (15 mL) に溶解し、ヨウ化ナトリウム (640 mg) /アセトン (2 mL) 溶液を加え、暗所で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水に分配し、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物にトリエチルフォスファイト (6 mL) を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮し、表題化合物を得た。本化合物は精製せず次の反

応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42–1.51 (12H, m), 3.42 (1H, m), 3.60 (2H, d,  $J=21.4\text{ Hz}$ ), 4.15–4.28 (4H, m).

(C) *tert*-ブチル N-5-[(E)-2-(3-イソプロピル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-1-エテニル]-3-ビリジルカルバメート

(B) で得られたジエチル (3-イソプロピル-1, 2, 4)-チアジアゾール-5-イル)メチルフォスフォネートを実施例 15 (F)と同様に処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.54 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 1.66 (9H, s), 3.46 (1H, heptuplet,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7.05 (1H, s), 7.55 (1H, d,  $J=16.5\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=16.2\text{ Hz}$ ), 8.54 (2H, m), 8.58 (1H, m).

(D) 2-[2-(5-[(E)-2-(3-イソプロピル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-1-エテニル]-3-ビリジルアミノ)-2-オキソエチル]ベンゾイックアシッド

(C) で得られた *tert*-ブチル N-5-[(E)-2-(3-イソプロピル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-1-エテニル]-3-ビリジルカルバメートを実施例 15 (G)、ついで実施例 1と同様に処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.44 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.39 (1H, heptuplet,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 4.25 (2H, s), 7.50 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.82 (2H, s), 8.00 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.82 (1H, m), 8.70 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.74 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ).

MS (ES-);  $m/z$ : 407 ( $M^+ - 1$ ).

実施例 20: 4-[(5-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-3-ピリジルアミノ)カルボニル]テトラヒドロ-3-フランカルボキシリックアシッド

(A) 4-(エトキシカルボニル)テトラヒドロ-3-フランカルボキシリックアシッド

3, 4, 4-テトラエトキシカルボニルジヒドロフラン (J. Org. Chem., 1963, 28, 802) (2.12 g) をジメチルスルフォキシド (5 mL) に溶解し、塩化リチウム (749 mg)、水 (200  $\mu$ L) を加え、160°C で 3 時間攪拌した。反応液を冷却後、水にあげ、酢酸エチルで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を減圧蒸留し、3, 4-ジエトキシカルボニルテトラヒドロフラン (642 mg) を油状物として得た。このうち 442 mg をエタノール (3 mL) に溶解し、水酸化カリウム (135 mg) を加え、16 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物を水に溶解し、エーテルで 2 回洗浄した。水層を pH 2 とし、酢酸エチルで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.49 (3H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 3.58-3.72 (3H, m), 4.07 (1H, dd,  $J=8.4, 5.7\text{ Hz}$ ), 4.16 (1H, dd,  $J=8.6, 5.0$ ), 4.23 (1H, dd,  $J=8.0, 4.9\text{ Hz}$ ), 4.31 (2H, q,  $J=7.8$ ).

MS (ES-);  $m/z$ : 187 ( $M^+ - 1$ ).

(B) 4-[(5-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-3-ピリジルアミノ)カルボニル]テトラヒドロ-3-フランカルボキシリックアシッド

(A) で得られた 4-(エトキシカルボニル)テトラヒドロ-3-フランカル

ボキシリックアシッドを実施例15 (H), (I) と同様に処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.49 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.25 (1H, heptuplet,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.38 (1H, dd,  $J=7.9, 7.9\text{ Hz}$ ), 3.58 (1H, dd,  $J=7.5, 7.5\text{ Hz}$ ), 4.07–4.24 (3H, m), 7.29 (1H, s), 7.50 (1H, d,  $J=16.3$ ), 7.55 (1H, m), 7.60 (1H, d,  $J=16.3$ ), 7.74 (1H, m), 8.04 (1H, m).

MS (ES $^-$ );  $m/z$ : 385 ( $\text{M}^+-1$ ).

実施例21: 2-[2-(4-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-2-ビリジルアミノ)-2-オキシエチル] ベンゾイックアシッド

(A) 4-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-2-アミノビリジン

N-(4-ホルミル-2-ビリジル)-2,2-ジメチルプロパンアミド (1.7 g, 8.2 mmol)、4-イソプロピル-2-メチル-1,3-チアゾール (1.2 g, 8.5 mmol) を無水酢酸 (10 mL) に溶解し、100°Cで15時間、170°Cで7時間加熱還流した。反応液を酢酸エチル-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物に3規定塩酸 (50 mL) を加え、100°Cで1時間加熱還流した。3規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、20:1、v/v) で精製し、淡黄色粉末として表題化合物 (480 mg, 24%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.33 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.10 (1H, m), 6.70 (1H, s), 6.82 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ),

7. 15 (1H, s), 7. 27 (1H, d,  $J=16.5$  Hz), 7. 43 (1H, d,  $J=16.5$  Hz), 7. 88 (1H, d,  $J=5.4$  Hz).

(B) 2-[2-(4-[(E)-2-(4-イソプロビル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-2-ビリジルアミノ)-2-オキシエチル]ベンゾイックアシッド

(A) で得られた 4-[(E)-2-(4-イソプロビル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-2-アミノビリジンを、実施例 1 に示した条件で処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1. 26 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2. 99-3. 09 (1H, m), 4. 17 (2H, s), 7. 32 (1H, s), 7. 36 (1H, d,  $J=16.3$  Hz), 7. 35-7. 42 (3H, m), 7. 49-7. 55 (1H, m), 7. 57 (1H, d,  $J=16.3$  Hz), 7. 89 (1H, dd,  $J=5.4, 1.2$  Hz), 8. 19 (1H, s), 8. 30 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 10. 61 (1H, s).

FAB-MS;  $m/z$ : 408 ( $\text{MH}^+$ ).

実施例 22: 2-[2-(4-[(4-イソプロビル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ]-2-ビリジノアミノ)-2-オキシエチル]ベンゾイックアシッド

(A) エチル 4-[(4-イソプロビル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ]-2-ビリジンカルボキシレート

エチル 4-ヒドロキシ-2-ビリジンカルボキシレート (U. S. Patent, No. 5, 260, 286) を、実施例 34 に示す条件で処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 32 (6H, d,  $J=6.9$  Hz), 1. 44 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 3. 07-3. 17 (1H, m), 4. 47

(2H, q,  $J=7.1$  Hz), 5.44 (2H, s), 6.94 (1H, d,  $J=1.0$  Hz), 7.09 (1H, dd,  $J=5.6, 2.7$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 8.58 (1H, d,  $J=5.6$  Hz).

(B) *N*-tert-ブチル *N*-4-[(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ]-2-ビリジンカルバメート

(A)で得られたエチル 4-[(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ]-2-ビリジンカルボキシレート (198 mg, 0.65 mmol) をエタノール (10 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.71 ml, 0.71 mmol) を滴下し、室温で17時間攪拌した。溶媒を溜去後、残渣に1 規定塩酸水溶液を加え pH 約 2 とし酢酸エチルにて洗浄後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え pH 約 7 とし溶媒を溜去した。これを tert-ブタノール (10 ml) に懸濁し、ジフェニルリン酸アジド (122  $\mu$ l, 0.56 mmol) およびトリエチルアミン (85  $\mu$ l, 0.61 mmol) を滴下して8時間加熱還流した。更に tert-ブタノール (10 ml)、ジフェニルリン酸アジド (122  $\mu$ l, 0.56 mmol) およびトリエチルアミン (85  $\mu$ l, 0.61 mmol) を追加して6時間加熱還流した。溶媒を溜去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム $\rightarrow$ クロロホルム:メタノール=10:1、v/v) および分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム $\rightarrow$ クロロホルム:メタノール=20:1、v/v) にて精製し、淡黄色油状物として表題化合物 (91 mg, 56.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.54 (9H, s), 3.08-3.17 (1H, m), 5.34 (2H, s), 6.61 (1H, dd,  $J=5.9, 2.2$  Hz), 6.91 (1H, s), 7.26 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J=5.9$  Hz), 9.36 (1H, br).



(C) 4-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)メトキシ]-2-ビリジンアミン

(B) で得られた N-tert-ブチル N-4-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)メトキシ]-2-ビリジンカルバメート (90 mg、0.26 mmol) をジクロロメタン (2 ml) に溶解し、氷冷下トリフルオロ酢酸 (2 ml) を滴下し、室温で 30 分間攪拌した。溶媒と過剰の試薬を溜去後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え pH 約 8 とし、クロロホルム抽出、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去して、淡橙色油状物として表題化合物 (79 mg、定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.05–3.17 (1H, m), 4.65 (2H, br), 5.33 (2H, s), 6.10 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 6.36 (1H, dd,  $J=5.9, 1.7\text{ Hz}$ ), 6.92 (1H, s), 7.90 (1H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ).

(D) 2-[2-(4-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)メトキシ]-2-ビリジノアミノ)-2-オキソエチル]ベンゾイックアシッド

(C) で得られた 4-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)メトキシ]-2-ビリジンアミンを、実施例 1 に示した条件で処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.23 (6H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 2.95–3.09 (1H, m), 4.13 (2H, s), 5.42 (2H, s), 6.81 (1H, dd,  $J=5.6, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.29 (1H, s), 7.32–7.40 (2H, m), 7.48–7.64 (1H, m), 7.71 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 7.87–7.92 (1H, m), 8.15 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 10.53 (1H, s).

FAB-MS;  $m/z$ : 412 ( $\text{MH}^+$ ).

実施例 23 : N-シアノ-2-(2-((5-((E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)-3-ビリジル)アミノ)-2-オキソエチル)ベンズアミド

2-[2-(5-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-3-ビリジールアミノ)-2-オキソエチル]ベンゾイックアシッド (49 mg) をテトラヒドロフラン (2 mL) に溶解し、ベンタフルオロフェノール (22 mg)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (25 mg) を加え、14 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物に酢酸エチルを加え、不溶物を濾去し、溶媒を減圧留去した。これをジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解し、シアナミド (24 mg)、ソディウムヘキサメチルジシラジド (0.58 mmol) を加え、72 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-1 規定塩酸に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール、9:1、v/v) で精製し、白色粉末として表題化合物 (11 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.30 (6H, d), 3.09 (1H, heptuplet), 3.94 (2H, s), 7.10 (1H, s), 7.28 (1H, m), 7.39 (5H, m), 7.75 (1H, d,  $J=7.5$ ), 8.29 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.68 (1H, s).

MS (ES<sup>-</sup>);  $m/z$ : 430 ( $\text{MH}^+$ ).

実施例 24 : 3-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ)-5-((3-((E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)アニリノ)カルボニル)ベンゾイックアシッド

(A) 5-ヒドロキシイソフタル酸ジメチルエステル

5-ヒドロキシイソフタル酸 (10.0 g、54.9 mmol) をトルエン-メタノール (300 mL-100 mL) に溶解し、(トリメチルシリル)ジアゾメタン (50 mL、2.0 M ヘキサン溶液、100 mmol) を加え、1 時間攪拌

した。溶媒を減圧留去した後、残留物を酢酸エチル-飽和炭酸水素ナトリウムに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、無色結晶として表題化合物 (6.2 g、59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.95 (6H, s  $\times$  2), 5.96 (1H, br), 7.74 (2H, d,  $J=1.0\text{ Hz}$ ), 8.25 (1H, d,  $J=1.0\text{ Hz}$ ).

(B) 5-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ)イソフタル酸ジメチルエステル

(A)で得られた5-ヒドロキシイソフタル酸ジメチルエステル(2.54 g、12.1 mmol)と、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エタノール(1.95 g、12.1 mmol)をTHF(110 ml)に溶解し、アゾジカルボン酸ジエチル(2.11 g、12.1 mmol)、トリフェニルホスフィン(3.17 g、12.1 mmol)を加え、室温で13時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル、2:1, v/v)に付し、白色固体(3.428 g)を得た。このものは、表題化合物と原料5-ヒドロキシイソフタル酸ジメチルエステルの混合物であるため、次の反応を行った。

得られた白色固体の内2.43 gを塩化メチレン(50 ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸(30 ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧留去し、残留物をエーテル-1規定塩酸水溶液に分配し、水層を飽和炭酸水素ナトリウムで中和後、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、クロロホルムを減圧留去し、白色固体(330 mg)を得た。

更にこの固体をTHF(40 ml)及び飽和炭酸水素ナトリウム(40 ml)に溶解し、ジ-tert-ブチルジカルボナート(320 mg)を加え、室温下12時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-1規定塩酸水溶液に分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水の順で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、

溶媒を減圧留去し、無色オイルとして表題化合物 (550 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 3.57 (2H, brd d), 3.94 (6H, s  $\times$  2), 4.11 (2H, t,  $J=5.37\text{Hz}$ ), 4.98 (1H, br), 7.74 (2H, d,  $J=1.46\text{Hz}$ ), 8.29 (1H, t,  $J=1.46\text{Hz}$ ).

EI-MS;  $m/z$ : 353 ( $\text{M}^+$ ), 322 ( $\text{M}^+-\text{OMe}$ ), 88 (BP).

(C) 5-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ)イソフタル酸モノメチルエステル

(B) で得られた 5-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ)イソフタル酸ジメチルエステル (540 mg, 1.53 mmol) を、THF (20 ml) に溶解し、水酸化リチウム 1 水和物 (75 mg, 1.79 mmol)、水 (20 ml) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。1 規定塩酸水溶液を加え酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、1:1, v/v) にふし、表題化合物 (180 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46-1.52 (9H, brs  $\times$  2), 3.60 (2H, brdd), 3.94 (3H, s), 4.13 (2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 5.06 (1H, br), 7.79 (2H, brs), 8.35 (1H, brs).

(D) 3-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ)-5-((3-((E)-2-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)アニリノ)カルボニル)ベンゾイックアシッドメチルエステル

(C) で得られた 5-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ)イソフタル酸モノメチルエステル (122 mg, 0.360 mmol) と、3-((E)-2-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテ

ニル) アニリン (100 mg、0.360 mmol) を、塩化メチレン (10 ml) に溶解し、N, N-ビス-(2-オキソ-3-オキサゾリジニル) ホスフィン酸クロリド (92 mg、0.360 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.13 ml、0.360 mmol) を加え、窒素雰囲気下室温にて14時間攪拌した。酢酸エチルで抽出し、この有機層を1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水の順で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去し、黄色粉末として表題化合物 (199 mg、92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.39 (9H, s), 3.34 (2H), 3.92 (3H, s), 4.14 (2H, m), 7.07 (1H, m), 7.38-7.65 (8H, m), 7.73-7.82 (2H, m), 8.01 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.12 (2H, s  $\times$  2), 8.17 (1H, s), 10.49 (1H, s).

IR (KBr);  $\text{cm}^{-1}$ : 3282, 2981, 2615, 2440, 1745, 1608, 1421, 1252, 1207, 1136, 1063, 1011, 839, 688.

(E) 3-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ)-5-((3-((E)-2-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)アニリノ)カルボニル)ベンゾイックアシッド

(D) で得られた 3-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ)-5-((3-((E)-2-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)アニリノ)カルボニル)ベンゾイックアシッドメチルエステル (190 mg、0.317 mmol) を、THF (20 ml) に溶解し、水酸化リチウム水溶液 (20 ml、0.238 M) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を1規定塩酸水溶液で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去し、残留物をエーテルで洗浄し、淡黄色粉末として表題化合物 (110 mg、59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.39 (9H, s), 3.35 (2H), 4.13 (2H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, m), 7.36–7.63 (8H, m), 7.74–7.78 (2H, m), 8.01 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.12 (2H, s  $\times$  2), 8.17 (1H, s), 10.48 (1H, s).

FAB-MS;  $m/z$ : 530 ( $\text{MH}^+-t\text{Bu}$ ).

IR (KBr);  $\text{cm}^{-1}$ : 3298, 2976, 1689, 1252, 1065, 688.

実施例25: 3-(2-アミノエトキシ)-5-((3-((E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)アニリノ)カルボニル)ベンゾイックアシッド

3-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ)-5-((3-((E)-2-(4-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)アニリノ)カルボニル)ベンゾイックアシッド (76 mg、0.13 mmol) を、塩化メチレン (20 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧留去し、残留物をエーテルで洗浄し、黄色板状晶として表題化合物 (58 mg、75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.36 (2H), 4.33 (2H, t,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 7.36–7.59 (7H, m), 7.72–7.80 (3H, m), 8.01 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.12 (2H, s  $\times$  2), 8.25 (1H, s), 10.54 (1H, s).

EI-MS;  $m/z$ : 485 ( $\text{M}^+$ ).

実施例26: 3-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-((3-((E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)アニリノ)カルボニル)ベンゾイックアシッド

## (A) 2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エタノール

エチレングリコール (4.87 g、78.5 mmol)、イミダゾール (5.34 g、78.5 mmol) を DMF (60 ml) に溶解し、室温下 tert-ブチルジフェニルシリルクロリド (21 ml) を加え、窒素雰囲気下、室温にて 14.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-1 規定塩酸水溶液に分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、3:1、v/v) で精製し、無色オイルとして表題化合物 (9.298 g、39%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (9H, s), 2.13 (1H, br), 3.69 (2H, br), 3.77 (2H, t,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 7.37-7.46 (6H, m), 7.66-7.68 (4H, m).

## (B) 5-ヒドロキシイソフタル酸ジメチルエステル

5-ヒドロキシイソフタル酸 (10.0 g、54.9 mmol) をトルエン-メタノール (300 ml-100 ml) に溶解し、(トリメチルシリル) ジアゾメタン (50 ml、2.0 M ヘキサン溶液、100 mmol) を加え、1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残留物を酢酸エチル-飽和炭酸水素ナトリウムに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、無色結晶として表題化合物 (6.241 g、59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.95 (6H, s  $\times 2$ ), 5.96 (1H, br), 7.74 (2H, d,  $J=1.0\text{ Hz}$ ), 8.25 (1H, d,  $J=1.0\text{ Hz}$ ).

## (C) 5-(2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エトキシ)イソフタル酸ジメチルエステル

(A)、(B) でそれぞれ得られた 2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エタノール (6.90 g、23.0 mmol)、5-ヒドロキシイソフタル

酸ジメチルエステル (4.83 g、23.0 mmol) を THF (110 ml) に溶解し、アゾジカルボン酸ジエチル (4.00 g、23.0 mmol)、トリフェニルホスフィン (6.03 g、23.0 mmol) を加え、室温で 13 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、4:1、v/v) で精製し、無色オイルとして表題化合物 (9.752 g、86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.05 (9H, s), 3.94 (6H, s  $\times$  2), 4.02 (2H, t,  $J=4.88\text{ Hz}$ ), 4.17 (2H, t,  $J=4.88\text{ Hz}$ ), 7.36–7.45 (6H, m), 7.69–7.74 (6H, m), 8.27 (1H, d,  $J=1.47\text{ Hz}$ ).

EI-MS;  $m/z$ : 461 ( $\text{M}^+ - \text{OMe}$ ), 435 ( $\text{M}^+ - \text{tBu}$ , BP).

(D) 5-(2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エトキシ)イソフタル酸モノメチルエステル

(C) で得られた 5-(2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エトキシ)イソフタル酸ジメチルエステル (1.00 g、2.03 mmol) を THF (20 ml) に溶解し、水酸化リチウム-水和物 (85 mg、2.03 mmol)、水 (20 ml) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸水溶液を加え、強酸性とした後に酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥後、酢酸エチルを減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、2:1、v/v) で精製し、無色オイルとして表題化合物 (241 mg、25%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.08 (9H, s), 3.97 (3H, s), 4.04 (2H, t,  $J=4.89\text{ Hz}$ ), 4.20 (2H, t,  $J=4.89\text{ Hz}$ ), 7.38–7.45 (6H, m), 7.70–7.73 (4H, m), 7.80 (2H, d,  $J=1.46\text{ Hz}$ ), 8.37 (1H, d,  $J=1.46\text{ Hz}$ ).



(E) 3-(2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エトキシ)-5-((3-((E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)アニリノ)カルボニル)ベンゾイックアシッドメチルエステル

(D) で得られた 5-(2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エトキシ)イソフタル酸モノメチルエステル (590 mg, 1.24 mmol) と、3-((E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)アニリン (310 mg, 1.27 mmol) を、塩化メチレン (30 ml) に溶解し、N, N-ビス-(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド (320 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (0.3 ml) を加え、窒素雰囲気下室温にて 12 時間攪拌した。酢酸エチルで抽出し、この有機層を 1 規定塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水の順で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去し、淡黄色アモルファスとして表題化合物 (815 mg, 94%) を得た。

(F) 3-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-((3-((E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)アニリノ)カルボニル)ベンゾイックアシッドメチルエステル

(E) で得られた 3-(2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エトキシ)-5-((3-((E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)アニリノ)カルボニル)ベンゾイックアシッドメチルエステル (785 mg, 1.12 mmol) を、THF (20 ml) に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド (3.0 ml, 1.0 M THF 溶液、3.0 mmol) を加え、窒素雰囲気下室温にて 2 時間攪拌した。反応液をエーテル-1 規定塩酸水溶液に分配し、エーテル層を硫酸ナトリウムで乾燥後、エーテルを減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、1:1, v/v) で精製し、無色アモルファスとして表題化合物 (287 mg, 55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (6H, d,  $J=6.84\text{ Hz}$ ), 3.12 (1H, quintet,  $J=6.84\text{ Hz}$ ), 3.92 (3H, s), 4.00 (2H, t,  $J=4.0\text{ Hz}$ ), 4.14 (2H, t,  $J=4.0\text{ Hz}$ ), 6.82 (1H, s), 7.29–7.37 (4H, m), 7.57 (1H, d,  $J=7.82\text{ Hz}$ ), 7.62–7.65 (2H, m), 7.88 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.35 (1H, s).

EI-MS;  $m/z$ : 466 ( $\text{M}^+$ , BP), 436 ( $\text{M}^+ - \text{tBu} + 1$ ), 435 ( $\text{M}^+ - \text{tBu}$ ).

(G) 3-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-((3-((E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)アニリノ)カルボニル)ベンゾイックアシッド

(F) で得られた 3-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-((3-((E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)アニリノ)カルボニル)ベンゾイックアシッドメチルエステル (253 mg, 0.543 mmol) を、THF (30 ml) に溶解し、水酸化リチウム水溶液 (30 ml, 0.238 M) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を 1 規定塩酸水溶液で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去し、残留物をエーテルで洗浄し、淡黄色粉末として表題化合物 (110 mg, 45%) を得た。

Anal. calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ :

C, 62.46; H, 5.46; N, 6.07; S, 6.95.

found:

C, 62.59; H, 5.48; N, 5.78; S, 6.59.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.27 (6H, d,  $J=6.83\text{ Hz}$ ), 3.05 (1H, quintet,  $J=6.83\text{ Hz}$ ), 3.77 (2H, t,  $J=4.88\text{ Hz}$ ), 4.15 (2H, t,  $J=4.88\text{ Hz}$ ), 4.94 (1H,

t,  $J=5.37\text{ Hz}$ ), 7.25 (1H, s), 7.41 (3H, m), 7.47 (1H, d,  $J=7.81\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, s), 7.73 (1H, d,  $J=7.81\text{ Hz}$ ), 7.78 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.15 (1H, s), 10.45 (1H, s), 13.25 (1H, br).

EI-MS;  $m/z$ : 452 ( $M^+$ , BP)

IR (KBr);  $\text{cm}^{-1}$ : 3311, 2962, 1701, 1589, 1545, 1439, 1302, 1215, 1057, 687.

実施例 27: (4R, 5R) - 5 - (3 - [(E) - 2 - (4 - イソプロピル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 1 - エテニル] アニリノカルボニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシリックアシッド

(A) (4R, 5R) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシリックアシッド

ジメチル (4R, 5R) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4, 5 - ジカルボキシレート (1.10 g, 5.04 mmol) をメタノール (30 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5.0 ml, 5.0 mmol) を滴下し、室温で 15 分間攪拌後、1 時間半加熱還流した。冷却後、溶媒を溜去し、残渣に少量の水を加え、エーテル洗浄、1 規定塩酸水溶液にて pH 約 1 とした。酢酸エチル抽出後、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、溶媒を溜去して、無色油状物としてジカルボン酸体を含む表題化合物 (0.74 g) を得た。NMR より目的物の換算収量は 0.50 g、48.6%、ジカルボン酸は 0.24 g。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.53 (3H, s), 1.54 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.77 - 4.91 (2H, m), 5.99 (1H, br).

(B) メチル (4R, 5R) - 5 - (3 - [(E) - 2 - (4 - イソプロピル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 1 - エテニル] アニリノカルボニル) - 2,

## 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボキシレート

3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル] アニリン (202 mg, 0.83 mmol) を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、(A) で得られた (4R, 5R)-5-(メトキシカルボニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボキシリックアシッド (ジカルボン酸を約 1/3 含む) (338 mg, 1.66 mmol) を加え、氷冷下ジイソプロピルエチルアミン (433  $\mu$ l, 2.49 mmol) を滴下し、N, N-ビス-(2-オキソ-3-オキサゾリジニル) ホスフィン酸クロリド (316 mg, 1.24 mmol) を加えて、同温で 10 分間攪拌後、室温で 13 時間半攪拌した。溶媒を溜去後、残渣に水を加え、クロロホルム抽出、1 規定塩酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム $\rightarrow$ クロロホルム:メタノール=50:1、v/v) にて精製し、淡黄色油状物として表題化合物 (90 mg, 25.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34 (6H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.52 (3H, s), 1.55 (3H, s), 3.06-3.17 (1H, m), 3.87 (3H, s), 4.73-4.81 (1H, m), 4.84-4.92 (1H, m), 6.81 (1H, s), 7.23-7.41 (4H, m), 7.45-7.51 (1H, m), 7.80 (1H, s), 8.32 (1H, s).

(C) (4R, 5R)-5-(3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル] アニリノカルボニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボキシリックアシッド

(B) で得られたメチル (4R, 5R)-5-(3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル] アニリノカルボニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボキシレート (90 mg, 0.21 mmol) を THF-メタノール (3:1、v/v, 4 ml)

に溶解し、氷冷下水酸化リチウム一水和物 (9 mg、0.23 mmol) / 水 (1 ml) 溶液を滴下し、室温で2時間攪拌した。溶媒を溜去後、残渣に少量の水を加え、エーテル洗浄、1規定塩酸水溶液にてpH約1とし、酢酸エチル抽出、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去した。残渣にヘキサンを加え、粉末状として濾取し、ヘキサンより洗浄して、淡黄色粉末として表題化合物 (58 mg、67.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.59 (3H, s), 1.61 (3H, s), 3.08–3.20 (1H, m), 4.59 (1H, s), 4.75 (1H, s), 6.85 (1H, s), 7.17 (1H, br), 7.32–7.45 (3H, m), 7.48–7.58 (1H, m), 7.80 (1H, s), 8.45 (1H, s).

EI/MS;  $m/z$ : 416 ( $\text{M}^+$ ).

FAB/MS;  $m/z$ : 417 ( $\text{MH}^+$ ).

実施例28: (4S, 5S)–5–(3–[(4–イソプロピル–5–メチル–1, 3–チアゾール–2–イル) メトキシ] アニリノカルボニル)–2, 2–ジメチル–1, 3–ジオキソラン–4–カルボキシリックアシッド

(A) エチル 4–イソプロピル–2–[(3–ニトロフェノキシル) メチル]–1, 3–チアゾール–5–カルボキシレート

2–(3–ニトロフェノキシ) エタンチオアミド (775 mg、3.66 mmol)、エチル 2–クロロ–4–メチル–3–オキソペンタノエート (624 mg、3.24 mmol) をエタノール (10 ml) に溶解し、2日間加熱還流した。反応液を放冷後、濃縮した。析出した結晶を濾取して、表題化合物 (519 mg、41%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.31 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.36 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.98 (1H, m), 4.33 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 5.41 (2H, s), 7.34 (1H, m), 7.47 (1H,

m), 7.90 (2H, m).

(B) {4-イソプロピル-2-[(3-ニトロフェノキシ)メチル]-1,3-チアゾール-5-イル}メタノール

(A) で得られたエチル 4-イソプロピル-2-[(3-ニトロフェノキシ)メチル]-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート (519 mg、1.48 mmol) を THF (10 ml) に溶解し、氷冷下 1.02 M 水素化ジイソブチルアルミニウムトルエン溶液 (2.96 ml) を加えて、氷冷下 30 分間撹拌した。さらに 1.02 M 水素化ジイソブチルアルミニウムトルエン溶液 (5.92 ml) を加えて、1 時間撹拌した。反応液に硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出操作を行った。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物 (454 mg、99%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.12 (1H, m), 4.83 (2H, d,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 5.38 (2H, s), 7.33 (1H, dd,  $J=8.3, 2.5\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, t,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.86-7.90 (2H, m).

(C) [5-(クロロメチル)-4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル]メチル (3-ニトロフェニル) エーテル

(B) で得られた {4-イソプロピル-2-[(3-ニトロフェノキシ)メチル]-1,3-チアゾール-5-イル}メタノール (454 mg、1.47 mmol) を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、塩化チオニル (0.215 ml) を加えて 1.5 時間室温にて撹拌した。反応液を濃縮後、クロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物 (473 mg、98%) を得た。

(D) [4-イソプロピル-5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]メチル

## (3-ニトロフェニル) エーテル

(C) で得られた [4-イソプロピル-5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル] メチル (3-ニトロフェニル) エーテル (60.7 mg、0.186 mmol) を DMSO (1.5 ml) に溶解し、室温にて水素化ホウ素ナトリウム (17.5 mg) を加え、一晚攪拌した。反応液に水 (20 ml) を加え、酢酸エチルで抽出操作を行った。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物をプレバラティブ TLC (n-ヘキサン-酢酸エチル、4:1、v/v) で精製し、表題化合物 (44.0 mg、81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.27 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 2.37 (3H, s), 3.05 (1H, m), 5.35 (2H, s), 7.33 (1H, dd,  $J=8.3, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, t,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, m), 7.90 (1H, m).

## (E) 3-[(4-イソプロピル-5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ] アニリン

(D) で得られた [4-イソプロピル-5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル] メチル (3-ニトロフェニル) エーテル (258 mg、0.882 mmol) をエタノール (10 ml) に溶解し、塩化第一スズ (585 mg) を加え、5時間加熱還流した。反応液を放冷した後、5M水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、15分攪拌した。続いて酢酸エチルで抽出操作を行い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物 (311 mg、定量的) を得た。

## (F) (4S, 5S)-5-(メトキシカルボニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-カルボキシリックアシッド

ジメチル (4S, 5S)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4, 5-ジカルボキシレート (3.00 g、13.7 mmol) をメタノール (10

0 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (13.7 ml、13.7 mmol) を滴下し、室温で16時間攪拌した。溶媒を溜去後、残渣に少量の水を加え、エーテル洗浄し、1 規定塩酸水溶液にてpH約1とし、酢酸エチル抽出、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去して、無色油状物としてジカルボン酸体を含む表題化合物 (2.63 g、93.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.52 (6H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 3.85 (3H, s), 4.83 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 4.89 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, br).

(G) メチル (4S, 5S) - 5 - (3 - [(4-イソプロピル-5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ] アニリノカルボニル) - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボキシレート

(E) で得られた 3 - [(4-イソプロピル-5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ] アニリン (159 mg、0.61 mmol) を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、(F) で得られた (4S, 5S) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボキシリクアシッド (186 mg、0.91 mmol) を加え、氷冷下ジイソプロピルエチルアミン (254  $\mu\text{l}$ 、1.46 mmol) を滴下し、N, N-ビス-(2-オキソ-3-オキサゾリジニル) ホスフィン酸クロリド (186 mg、0.73 mmol) を加え、同温で10分間攪拌後、室温で20時間攪拌した。溶媒を溜去後、残渣に水を加え、クロロホルム抽出、1 規定塩酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1  $\rightarrow$  5:1  $\rightarrow$  2:1, v/v) にて精製し、淡橙色油状物として表題化合物 (139 mg、51.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.5



4 (3H, s), 1.56 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.99-3.10 (1H, m), 3.87 (3H, s), 4.85 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 4.88 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 5.27 (2H, s), 6.79 (1H, dd,  $J=7.8, 2.4$  Hz), 7.15 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.25 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.36 (1H, t,  $J=2.4$  Hz), 8.24 (1H, s).

(H) (4S, 5S) - 5 - (3 - [(4-イソプロピル-5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ] アニリノカルボニル) - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボキシリックアシッド

(G) で得られたメチル (4S, 5S) - 5 - (3 - [(4-イソプロピル-5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ] アニリノカルボニル) - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボキシレート (139 mg, 0.31 mmol) を THF-メタノール (3:1, v/v, 4 ml) に溶解し、氷冷下水酸化リチウム-水和物 (14 mg, 0.34 mmol) / 水 (1 ml) 溶液を滴下し、室温で16時間攪拌した。溶媒を溜去後、残渣に少量の水を加えエーテル洗浄、1規定塩酸水溶液にてpH約1とし、酢酸エチル抽出、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去した。残渣にヘキサンを加え、粉末状として濾取し、ヘキサンより洗浄して、淡橙色粉末として表題化合物 (98 mg, 73.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.18 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.42 (6H, s), 2.34 (3H, s), 2.99-3.10 (1H, m), 4.72 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 4.77 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 5.28 (2H, s), 6.75-6.82 (1H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.45 (1H, s), 10.21 (1H, s), 13.20 (1H, br).  
EI/MS;  $m/z$ : 434 ( $M^+$ ).

FAB/MS;  $m/z$ : 435 ( $MH^+$ ).

実施例 29 : (1R\*, 2R\*) - 2 - (3 - ((E) - 2 - (4 - イソプロピル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 1 - エテニル) アニリノカルボニル) シクロヘキサン - 1 - カルボキシリックアシッド

(A) トランス - シクロヘキサン - 1, 2 - ジカルボン酸無水物

トランス - シクロヘキサン - 1, 2 - ジカルボキシリックアシッド (5.00 g、29.0 mmol) を無水酢酸 (10 mL) に溶解し、1 時間加熱還流した。反応液をトルエン、エーテル共沸により減圧濃縮し、残渣にエーテルを加え濾取し、無色結晶として表題化合物を (3.82 g、85%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.22-1.34 (2H, m), 1.47-1.61 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.28-2.32 (2H, m), 2.54-2.63 (2H, m).

(B) (1R\*, 2R\*) - 2 - (3 - ((E) - 2 - (4 - イソプロピル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 1 - エテニル) アニリノカルボニル) シクロヘキサン - 1 - カルボキシリックアシッド

3 - ((E) - 2 - (4 - イソプロピル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 1 - エテニル) アニリン (100 mg、0.409 mmol) のトルエン (5 mL) 溶液に、(A) で得られたトランス - シクロヘキサン - 1, 2 - ジカルボン酸無水物 (63.1 mg、0.409 mmol) を加え、室温にて 2.5 時間攪拌した。溶媒をエーテル共沸により減圧濃縮し、残渣にエーテルを加え濾取し、淡黄色結晶として表題化合物を (127 mg、78%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.20-1.39 (2H, m), 1.27 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.76 (2H, br), 1.90-2.05 (2H, m), 2.46-2.61 (2H, m), 3.04 (1 septet,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 7.24 (1H, s), 7.28-7.42 (4H, m), 7.47 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, s), 10.00 (1H, s), 12.

0.6 (1H, s).

EI-MS; m/z: 398 (M<sup>+</sup>)

実施例30: (1S\*, 2R\*)-2-(3-((E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)アニリノカルボニル)シクロヘキサン-1-カルボキシリクアシッド

3-((E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)アニリン (100mg, 0.409mmol) のトルエン (5mL) 溶液に、シス-シクロヘキサン-1, 2-ジカルボン酸無水物 (63.1mg, 0.409mmol) を加え、室温にて2.5時間攪拌した。溶媒をエーテル共沸により減圧濃縮し、残渣にエーテルを加え濾取し、淡黄色結晶として表題化合物を (120mg, 73%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.21-1.47 (3H, m), 1.27 (6H, d, J=6.8Hz), 1.60-1.80 (3H, m), 1.97-2.18 (2H, m), 2.57-2.65 (1H, m), 2.93-3.00 (1H, m), 3.04 (1H, septet, J=6.8Hz), 7.24 (1H, s), 7.28-7.40 (4H, m), 7.46 (1H, d, J=8.3Hz), 7.93 (1H, s), 9.78 (1H, s), 11.97 (1H, s).

FAB-MS; m/z: 399 (MH<sup>+</sup>).

実施例31: (1S\*, 2R\*)-2-(3-((E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)アニリノカルボニル)シクロプロパン-1-カルボキシリクアシッド

(A) メチル (1S\*, 2R\*) 2-クロロカルボニルシクロプロパン-1-カルボキシレート

(1R\*, 2S\*)-2-(メトキシカルボニル)シクロプロパン-1-カルボキシリクアシッド (215mg, 1.49mmol) の塩化メチレン (5mL)

溶液に、0℃にてDMF（1滴）、塩化オキサリル（143mL、1.64mmol）を加え、0℃にて2時間攪拌した。反応液をクロロホルム共沸により減圧濃縮し、無色油状物として未精製の表題化合物（241mg）を得た。

(B) メチル (1S\*, 2R\*) - 2 - (3 ((E) - 2 - (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) - 1-エテニル) アニリノカルボニル) シクロプロパン-1-カルボキシレート

3 - ((E) - 2 - (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) - 1-エテニル] アニリン (182mg, 0.744mmol) の塩化メチレン (2mL) 溶液に、0℃にてトリエチルアミン (208mL, 1.49mmol)、(A) で得られたメチル (1S\*, 2R\*) 2-クロロカルボニルシクロプロパン-1-カルボキシレート (128mg) の塩化メチレン (2mL) 溶液を加えた。室温にて18時間攪拌した後、1規定塩酸水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル、1:1、v/v）にて精製し、淡黄色油状物として表題化合物を（180mg、65%）得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.33 (6H, d, J=6.8Hz), 1.42-1.50 (1H, m), 1.73 (1H, dd, J=6.8, 12.2Hz), 2.10-2.22 (2H, m), 3.11 (1H, septet, J=6.8Hz), 3.76 (3H, s), 6.80 (1H, s), 7.25-7.31 (4H, m), 7.47 (1H, d, J=7.3Hz), 7.70 (1H, s), 8.36 (1H, br).

(C) (1S\*, 2R\*) - 2 - (3 ((E) - 2 - (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) - 1-エテニル) アニリノカルボニル) シクロプロパン-1-カルボキシリックアシッド

(B) で得られたメチル (1S\*, 2R\*) - 2 - (3 ((E) - 2 - (4 - イソプロピル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 1 - エテニル) アニリノカルボニル) シクロプロパン - 1 - カルボキシレート (180 mg, 0.485 mmol) の THF (3 mL) - メタノール (1 mL) 溶液に、0°C にて水酸化リチウム・一水和物 (20.3 mg, 0.485 mmol) を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。再び 0°C にて水酸化リチウム・一水和物 (10.2 mg, 0.242 mmol) を加え、室温にて 30 分攪拌した。反応液を減圧濃縮、残渣を水にて希釈し、エーテルにて洗浄した。水層を 5% クエン酸水溶液にて酸性とし、酢酸エチルにて抽出、有機層を 1 規定塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄した。水層を酢酸エチルにて抽出し、有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧濃縮し、残渣にエーテルを加えて濾取し、白色固体として表題化合物を (51.0 mg, 30%) 得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20 (1H, br), 1.26 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.41 (1H, br), 1.86 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.30 (1H, septet, J=6.8 Hz), 7.23 (1H, s), 7.27-7.34 (4H, m), 7.46 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.82 (1H, br), 11.68 (1H, br).  
 EI-MS; m/z: 356 (M<sup>+</sup>).

実施例 32: 2 - (2 - {2, 4 - ジフルオロ - 5 - [(4 - イソプロピル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) メトキシ] アニリノ} - 2 - オキソエチル) ベンゾイックアシッド

(A) 2 - [(2, 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロフェノキシ) メチル] - 4 - イソプロピル - 1, 3 - チアゾール

2, 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロフェノール (Akama 等, Synthesis, 1447, (1997)) (200 mg, 1.14 mmol) と 2 - ヒドロキシメチル - 4 - イソプロピル - 1, 3 - チアゾール (198 mg, 1.25 mmol)

o 1) を THF (6 ml) に溶解し、トリフェニルホスフィン (389 mg) を加えた後、ジエチルアソジカルボキシレート (0.234 ml) をアルゴン雰囲気下に加え、室温にて2時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル、10:1、v/v) で精製し、白色結晶として表題化合物 (313 mg、87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.31 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.11 (1H, m), 5.44 (2H, s), 6.96 (1H, s), 7.08 (1H, t,  $J=10.3\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, t,  $J=8.3\text{ Hz}$ ).

(B) 2,4-ジフルオロ-5-[(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ]アニリン

(A) で得られた 2-[(2,4-ジフルオロ-5-ニトロフェノキシ)メチル]-4-イソプロピル-1,3-チアゾール (500 mg、1.59 mmol) を酢酸エチル (20 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (100 mg) を加え、水素雰囲気下、40℃で一晩攪拌した。触媒を濾過し、母液を減圧濃縮して、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル、4:1、v/v) で精製し、表題化合物 (396 mg、87%) を得た。

(C) 2-(2-{2,4-ジフルオロ-5-[(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ]アニリノ}-2-オキソエチル)ベンゾイックアシッド

(B) で得られた 2,4-ジフルオロ-5-[(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ]アニリン (396 mg、1.39 mmol) と無水ホモフタル酸 (225 mg) をトルエン (10 ml) に溶解し、1時間加熱還流した。無水ホモフタル酸 (90 mg) をさらに加え、12時間加熱還流した。析出した固体を濾取し、白色固体として表題化合物 (383 mg、62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.21 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.00 (1H, m), 4.12 (2H, s), 5.34 (2H, s), 7.30 (1H, s), 7.35–7.44 (3H, m), 7.52 (1H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.88 (2H, m), 9.89 (1H, s).

EI-MS;  $m/z$ : 446 ( $M^+$ )

実施例34: 2-(2-{2-クロロ-5-[(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ]アニリノ}-2-オキソエチル)ニコチン酸アシッド

(A) *tert*-ブチル 2-(2-エトキシ-2-オキソエチル)ニコチン酸アシッド

2-(2-エトキシ-2-オキソエチル)ニコチン酸アシッド (Ames等 J. Chem. Soc. Perkin 1, 705, (1972)) (800mg、3.82mmol) をトルエン (15ml) に溶解し、80°Cにて攪拌下、N, N-ジメチルホルムアミドジ-*tert*-ブチルアセタール (3.66ml) をゆっくり滴下した。80°Cで1.5時間攪拌した後、さらにN, N-ジメチルホルムアミドジ-*tert*-ブチルアセタール (0.915ml) を加えて30分間攪拌した。反応液を放冷後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、100:1、 $v/v$ ) で精製し、表題化合物 (736mg、73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.58 (9H, s), 4.18 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.27 (2H, s), 7.30 (1H, dd,  $J=7.8, 4.6\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, dd,  $J=7.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.64 (1H, dd,  $J=4.6, 1.5\text{ Hz}$ ).

(B) 2-[3-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-ピリジル]アセチッ

## クアシッド

(A)で得られたtert-ブチル 2-(2-エトキシ-2-オキソエチル)ニコチネート(736mg, 2.77mmol)をTHF-メタノール-水の混合溶媒(17ml, 10:5:2, v/v)に溶解し、水酸化リチウム1水和物(128mg)を加えて、室温で一晩攪拌した。反応液を10%クエン酸水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出操作を行い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物を白色結晶として(516mg, 78%)を得た。

(C) 2-[(4-クロロ-3-ニトロフェノキシ)メチル]-4-イソプロピル-1,3-チアゾール

4-クロロ-3-ニトロフェノール(500mg, 2.88mmol)をDMFに溶解し、炭酸カリウム(796mg)、2-クロロメチル-4-イソプロピル-1,3-チアゾール(557mg)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮して、得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン-酢酸エチル, 12:1, v/v)で精製し、表題化合物(767mg, 85%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.10 (1H, m), 5.37 (2H, s), 6.93 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 2.9\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, d,  $J=2.9\text{ Hz}$ ).

(D) 2-クロロ-5-[(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ]アニリン

(C)で得られた2-[(4-クロロ-3-ニトロフェノキシ)メチル]-4-イソプロピル-1,3-チアゾール(767mg, 2.45mmol)をエタノール(15ml)に溶解し、塩化第一スズ(1628mg)を加え、一晩加熱



還流した。反応液を放冷した後、5 M水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、15分攪拌した。続いて酢酸エチルで抽出操作を行い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物 (647 mg、93%) を得た。

(E) *tert*-ブチル 2-(2-{2-クロロ-5-[(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ]アニリノ}-2-オキソエチル)ニコチネート

(D) で得られた 2-クロロ-5-[(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ]アニリン (110 mg、0.388 mmol) と (B) で得られた 2-[3-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-ピリジル]アセチックアシッド (101 mg、0.426 mmol) を塩化メチレン (3 ml) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (0.101 ml) と N, N-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド (128 mg) を加えて、室温にて一晩攪拌した。ジイソプロピルエチルアミン (0.253 ml) と N, N-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド (320 mg) をさらに加えて、一晩攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル、5:1、v/v) で精製し、表題化合物 (71.5 mg、37%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.62 (9H, s), 3.10 (1H, m), 4.36 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.65 (1H, dd,  $J=8.8, 2.9\text{ Hz}$ ), 6.88 (1H, s), 7.21 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.32 (1H, dd,  $J=7.8, 4.9\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, dd,  $J=7.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.28 (1H, d,  $J=2.9\text{ Hz}$ ), 8.73 (1H, dd,  $J=4.9, 1.5\text{ Hz}$ ), 9.51 (s, 1H).

(F) 2-(2-{2-クロロ-5-[(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ]アニリノ}-2-オキソエチル)ニコチン酸

(E) で得られた tert-ブチル 2-(2-{2-クロロ-5-[(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ]アニリノ}-2-オキソエチル)ニコチネート (71.5 mg、0.142 mmol) をクロロホルム (1 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1 ml) を加えて室温で 24 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物にジエチルエーテルを加え、析出晶を濾取、乾燥し、白色粉末として表題化合物 (46.3 mg、48%) をトリフルオロ酢酸塩として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.23 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.02 (1H, m), 4.36 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.88 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.29 (1H, s), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, dd,  $J=7.8, 4.9\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, br), 8.25 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.68 (1H, d,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 9.74 (1H, s).

実施例 35:  $\text{N}^1$ -3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]フェニル-2-(2-[(トリフルオロメチル)スルホニル]アミノフェニル)アセトアミド

(A) メチル 2-(2-ニトロフェニル)アセテート

2-(2-ニトロフェニル)アセティック酸 (5.06 g、27.9 mmol) をメタノール (100 ml) に溶解し、濃硫酸 (5 ml) を滴下し、16 時間加熱還流した。溶媒を溜去後、残渣に水を加え、酢酸エチル抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去して、淡橙色油状物として表題化合物 (5.37 g、99.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.72 (3H, s), 4.03 (2H, s), 7.36 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.44–7.51 (1H, m), 7.57–7.63 (1H, m), 8.12 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ).

(B) メチル 2-(2-アミノフェニル) アセテート

(A) で得られたメチル 2-(2-ニトロフェニル) アセテート (1.69 g、8.66 mmol) をメタノール (20 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.17 g) を懸濁させ、水素雰囲気下 (1 気圧)、室温で 19 時間攪拌した。触媒を濾去後、メタノールで洗いこみ、溶媒を溜去して、淡橙色油状物として表題化合物 (1.33 g、93.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.57 (2H, s), 3.68 (3H, s), 4.06 (2H, br), 6.67–6.79 (2H, m), 7.04–7.12 (2H, m).

(C) メチル 2-(2-[(トリフルオロメチル) スルホニル] アミノフェニル) アセテート

(B) で得られたメチル 2-(2-アミノフェニル) アセテート (1.32 g、7.99 mmol) を塩化メチレン (50 ml) に溶解し、水冷下トリエチルアミン (1.23 ml、8.79 mmol) を滴下し、トリフルオロ酢酸無水物 (1.34 ml、7.99 mmol) をゆっくり滴下した。同温で 15 分間攪拌後、反応液に水を加え、有機層を分取、10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去して、淡橙色油状物として表題化合物 (1.41 g、59.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.75 (2H, s), 3.77 (3H, s), 7.17–7.45 (3H, m), 7.48–7.65 (1H, m).

(D) 2-(2-[(トリフルオロメチル)スルホニル]アミノフェニル)アセティックアシッド

(C) で得られたメチル 2-(2-[(トリフルオロメチル)スルホニル]アミノフェニル)アセテート (1.41 g, 4.74 mmol) を THF-メタノール (3:1, v/v, 80 ml) に溶解し、氷冷下水酸化リチウム-水和物 (218 mg, 5.22 mmol) / 水 (20 ml) 溶液を滴下し、室温で3時間攪拌した。氷冷下水酸化リチウム-水和物 (218 mg, 5.22 mmol) / 水 (20 ml) 溶液を追加し、室温で17時間攪拌した。溶媒を溜去後、残渣に少量の水を加え、エーテル洗浄、1規定塩酸水溶液にて pH 約1とし、酢酸エチル抽出、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去して、淡橙色油状物として表題化合物 (1.35 g、定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.79 (2H, s), 5.61 (1H, br), 7.23-7.46 (3H, m), 7.51 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.50 (1H, br).

(E) N<sup>1</sup>-3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]フェニル-2-(2-[(トリフルオロメチル)スルホニル]アミノフェニル)アセトアミド

(D) で得られた 2-(2-[(トリフルオロメチル)スルホニル]アミノフェニル)アセティックアシッド (515 mg, 1.82 mmol) に氷冷下塩化チオニル (663 ml, 9.09 mmol) を滴下し、同温で10分間攪拌後、室温で30分間攪拌した。溶媒を溜去後、残渣を塩化メチレン (20 ml) に溶解し、氷冷下3-((E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)アニリン (222 mg, 0.91 mmol) / 塩化メチレン (10 ml) 溶液およびトリエチルアミン (1.27 ml, 9.09 mmol) を滴下し、ジメチルアミノピリジン (222 mg, 1.82 mmol) を加えた。同温で30分間攪拌後、室温で20時間攪拌し、溶媒を溜去した。残渣に

水を加え、クロロホルム抽出、1規定塩酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム→クロロホルム：メタノール=50：1、v/v）にて精製し、溶媒を溜去後、残渣にヘキサンを加えて粉末状として濾取し、ヘキサンより洗浄して、淡橙色粉末として表題化合物（98mg、21.2%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.26 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 2.97–3.09 (1H, m), 3.85 (2H, s), 7.23–7.44 (10H, m), 7.50 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, br), 10.41 (1H, br).

EI/MS;  $m/z$ : 509 ( $M^+$ ).

FAB/MS;  $m/z$ : 510 ( $M\text{H}^+$ ).

実施例36: 1-ベンジル-4-((3-((E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)アニリノ)カルボニル)-1H-3-ピロールカルボキシリックアシッド

(A) ジメチル 1-ベンジル-2,5-ジヒドロ-1H-3,4-ピロールジカルボキシレート

N-ベンジル-N-ブトキシメチル-N-[(1,1,1-トリメチルシリル)メチル]アミン (803.7mg) およびジメチル アセチレンジカルボキシレート (0.353ml) の塩化メチレン溶液 (10ml) に、室温にてトリフルオロ酢酸 (22 $\mu$ l) を加え、同温にて一晚攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥。溶媒を減圧溜去して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=99.5：0.5、v/v）で精製し、ジメチル 1-ベンジル-2,5-ジヒドロ-1H-3,4-ピロールジカルボキシレート (536.9mg、68%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.77 (6H, s), 3.80 (2H, s), 3.83 (4H, s), 7.32–7.34 (5H, m).

(B) 1-ベンジル-4-(メトキシカルボニル)-2,5-ジヒドロ-1H-3-ピロールカルボキシリックアシッド

ジメチル 1-ベンジル-2,5-ジヒドロ-1H-3,4-ピロールジカルボキシレート (148 mg) のメタノール溶液 (3 ml) に、室温にて 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.539 ml) を加え、同温にて 2.5 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物に 1 規定塩酸 (0.539 ml) を加えた後、トルエンを加え減圧留去した。得られた残留物にクロロホルムおよび無水硫酸ナトリウムを加え、不溶物をろ去した。溶媒を留去して 1-ベンジル-4-(メトキシカルボニル)-2,5-ジヒドロ-1H-3-ピロールカルボキシリックアシッド (119.5 mg、85%) を淡黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.79 (2H, s), 3.89 (3H, s), 3.85–3.92 (2H, m), 3.95–4.00 (2H, m), 7.20–7.40 (5H, m).

(C) メチル 1-ベンジル-4-(3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]アニリノカルボニル)-2,5-ジヒドロ-1H-3-ピロールカルボキシレート

1-ベンジル-4-(メトキシカルボニル)-2,5-ジヒドロ-1H-3-ピロールカルボキシリックアシッド (117.4 mg) および 3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]アニリン (120.8 mg) の塩化メチレン溶液 (5 ml) に、室温にてジシクロヘキシルカルボジイミド (102.0 mg) および N,N-ジメチルアミノピリジン (60.4 mg) を加え、同温にて一晩攪拌した。不溶物をろ去後、溶媒を留去して得られた残留物を酢酸エチルに溶解し、不溶物をろ去した。溶媒を留去して

得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1、v/v）で精製し、メチル 1-ベンジル-4-（3-[(E)-2-（4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル）-1-エテニル] アニリノカルボニル）-2, 5-ジヒドロ-1H-3-ピロールカルボキシレート（107.1 mg、49%）を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.05-3.20 (1H, m), 3.80 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.91 (2H, t,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 4.06 (2H, t,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 7.20-7.40 (9H, m), 7.67 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 11.65 (1H, s).

(D) 1-ベンジル-4-（（3-（(E)-2-（4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル）-1-エテニル）アニリノ）カルボニル）-1H-3-ピロールカルボキシリックアシッド

メチル 1-ベンジル-4-（3-[(E)-2-（4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル）-1-エテニル] アニリノカルボニル）-2, 5-ジヒドロ-1H-3-ピロールカルボキシレート（106.7 mg）のメタノール（2 ml）-THF（1 ml）混合溶液に、室温にて水酸化リチウム1水和物（9.6 mg）の水溶液（0.3 ml）を加え、同温にて7時間攪拌した。さらに水酸化リチウム1水和物（9.2 mg）の水溶液（0.5 ml）を加え、同温にて16時間攪拌した後、水酸化リチウム1水和物（4.6 mg）の水溶液（0.3 ml）を加え、同温にて一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物に1N塩酸（0.558 ml）を加え、析出した固形物をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝96：4→92：8、v/v）で精製し、1-ベンジル-4-（（3-（(E)-2-（4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル）-1-エテニル）アニリノ）カルボニル）-1H-3-ピロールカルボキシリックアシッド（32.3 mg、31%）を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.27 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.04 (1H, quint,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 5.23 (2H, s), 7.24 (1H, s), 7.30–7.45 (9H, m), 7.58 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.65–7.75 (2H, m), 7.92 (1H, s).

FAB-MS;  $m/z$ : 472 ( $\text{MH}^+$ ).

元素分析 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ として):

計算値: C, 67.73; H, 5.43; N, 8.78.

実測値: C, 67.91; H, 5.49; N, 8.47.

実施例37: 4-((3-((E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)アニリノ)カルボニル)-3-フロイックアシッド

(A) 4-(メトキシカルボニル)-3-フロイックアシッド

市販のジメチル 3,4-フランジカルボキシレート (504.1 mg) のメタノール溶液 (3 ml) に、室温にて1 N水酸化ナトリウム水溶液 (3.01 ml) を加え、同温にて3時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物に水を加え、ジエチルエーテルにて洗浄した。水層を1 N塩酸を用いて酸性とし、酢酸エチルにて抽出した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して4-(メトキシカルボニル)-3-フロイックアシッド (379.8 mg, 82%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.01 (3H, s), 8.13 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.25 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ).

(B) メチル 4-(3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]アニリノカルボニル)-3-フロエート

4-(メトキシカルボニル)-3-フロイックアシッド (101.1 mg) および 3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-



1-エテニル] アニリン (132.0 mg) の塩化メチレン溶液 (5 ml) に、室温にてジシクロヘキシルカルボジイミド (122.6 mg) および N, N-ジメチルアミノピリジン (72.6 mg) を加え、同温にて 18 時間攪拌した。不溶物をろ去後、溶媒を留去して得られた残留物を酢酸エチルに溶解し、不溶物をろ去した。溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム→クロロホルム:メタノール=99:1、v/v) で精製し、メチル 4-((3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル] アニリノカルボニル)-3-フロエート (165.3 mg、77%) を淡黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.12 (1H, quint,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.99 (3H, s), 6.81 (1H, s), 7.20-7.30 (1H, m), 7.30-7.40 (3H, m), 7.77 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, s), 8.14 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.28 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ).

(C) 4-((3-((E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル) アニリノ) カルボニル)-3-フロイックアシッド

メチル 4-((3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル] アニリノカルボニル)-3-フロエート (162.1 mg) のメタノール (2 ml) -THF (1.5 ml) 混合溶液に、室温にて水酸化リチウム 1 水和物 (19.3 mg) の水溶液 (0.6 ml) を加え、同温にて 2 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物に 1N 塩酸 (0.46 ml) を加え、1N 水酸化ナトリウム水溶液にて中和後、クロロホルムならびに酢酸エチルにて抽出した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をジエチルエーテルを用いてろ取し、4-((3-((E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル) アニリノ) カルボニル)-3-フロイックアシッド (116.1 mg、74%) を無色固形物とし

て得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.27 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.05 (1H, quint,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 7.25 (1H, s), 7.35–7.45 (4H, m), 7.62 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, s), 8.20–8.35 (2H, m).

FAB-MS;  $m/z$ : 383 ( $\text{MH}^+$ ).

元素分析 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として):

計算値: C, 59.99; H, 5.03; N, 7.00.

実測値: C, 60.26; H, 4.68; N, 6.88.

実施例38: 3-((3-((E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)アニリノ)カルボニル)-5-メチル-4-イソキサゾールカルボキシリックアシッド

(A) 4-(tert-ブチル) 3-エチル 5-メチル-3,4-イソキサゾールジカルボキシレート

tert-ブチル アセトアセテート (500.0 mg) およびエチル シアノホルメート (0.375 ml) の塩化メチレン溶液 (10 ml) に、窒素気流下室温にてジンク アセチルアセトネート (16.7 mg) を加え、同温にて3日間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物に酢酸エチルを加え、不溶物をセライトろ過。溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製し、得られたエナミンのクロロホルム溶液 (6 ml) にヒドロキシルアミン塩酸塩 (113.8 mg) ならびにトリエチルアミン (0.228 ml) を加え、室温窒素気流下15時間攪拌した。反応液に5%クエン酸水溶液を加えクロロホルムにて抽出した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して、4-(tert-ブチル) 3-エチル 5-メチル-3,4-イソキサゾールジカルボキシレート (242.0 mg, 30%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.54 (9H, s), 2.67 (3H, s), 4.43 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

(B) 4-(tert-ブトキシカルボニル)-5-メチル-3-イソキサゾールカルボキシリックアシッド

4-(tert-ブチル) 3-エチル 5-メチル-3, 4-イソキサゾールジカルボキシレート (125.4 mg) の THF 溶液 (3 ml) に、室温にて水酸化リチウム 1 水和物 (9.6 mg) の水溶液 (0.3 ml) を加え、同温にて 7 時間攪拌した。さらに水酸化リチウム 1 水和物 (22.7 mg) の水溶液 (0.5 ml) を加え、同温にて 1.5 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物に 5% クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して、4-(tert-ブトキシカルボニル)-5-メチル-3-イソキサゾールカルボキシリックアシッド (86.7 mg, 78%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.55 (9H, s), 2.31 (3H, s).

(C) tert-ブチル 3-(3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]アニリノカルボニル)-5-メチル-4-イソキサゾールカルボキシレート

4-(tert-ブトキシカルボニル)-5-メチル-3-イソキサゾールカルボキシリックアシッド (86.7 mg) および 3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]アニリン (93.2 mg) の塩化メチレン (5 ml) および DMF (0.3 ml) の混合溶液に、室温にてジシクロヘキシルカルボジイミド (86.6 mg) および N, N-ジメチルアミノピリジン (51.3 mg) を加え、同温にて 2 日間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物を酢酸エチルに溶解し、水および飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲル

ロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝85：15、v/v）で精製し、tert-ブチル 3-（3-[(E)-2-（4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル）-1-エテニル] アニリノカルボニル）-5-メチル-4-イソキサゾールカルボキシレート（16.3 mg、9%）を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.69 (9H, s), 2.52 (3H, s), 3.13 (1H, dq,  $J=6.8, 0.5\text{ Hz}$ ), 6.82 (1H, s), 7.30-7.45 (4H, m), 7.77 (1H, br d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 12.05 (1H, s).

(D) 3-（（3-（（E）-2-（4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル）-1-エテニル）アニリノ）カルボニル）-5-メチル-4-イソキサゾールカルボキシリックアシッド

tert-ブチル 3-（3-[(E)-2-（4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル）-1-エテニル] アニリノカルボニル）-5-メチル-4-イソキサゾールカルボキシレート（16.3 mg）のジオキサン溶液（0.5 ml）に、室温にて4N塩酸-ジオキサン溶液（1 ml）を加え、同温にて4.5時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物にジオキサンを加え、溶媒を留去した後、ジエチルエーテルを用いてろ取し、3-（（3-（（E）-2-（4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル）-1-エテニル）アニリノ）カルボニル）-5-メチル-4-イソキサゾールカルボキシリックアシッド（7.6 mg、4.9%）を褐色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.27 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 2.46 (3H, s), 3.05 (1H, quint,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, s), 7.35-7.50 (3H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.95 (1H, s), 11.44 (1H, s).

FAB-MS;  $m/z$ : 398 ( $MH^+$ ).

実施例 39: 4-((3-((E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)アニリノ)カルボニル)-5-メチル-3-イソキサゾールカルボキシリックアシッド

(A) 3-(エトキシカルボニル)-5-メチル-4-イソキサゾールカルボキシリックアシッド

実施例 38 (A) で合成した 4-(tert-ブチル) 3-エチル 5-メチル-3, 4-イソキサゾールジカルボキシレート (121.5 mg) の塩化メチレン溶液 (1.5 ml) に、氷冷下トリフルオロ酢酸 (1.5 ml) を加え、同温にて 2 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物に水を加え、1 N 水酸化ナトリウム水溶液にて中和した。5% クエン酸水溶液を加え、塩析下酢酸エチルにて抽出した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して 3-(エトキシカルボニル)-5-メチル-4-イソキサゾールカルボキシリックアシッド (74.0 mg, 78%) を黄色アモルファスとして得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ - $CD_3OD$ )  $\delta$ : 1.42 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.74 (3H, s), 4.48 (2H, q,  $J=7.1$  Hz).

(B) エチル 4-((3-((E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)アニリノ)カルボニル)-5-メチル-3-イソキサゾールカルボキシレート

3-(エトキシカルボニル)-5-メチル-4-イソキサゾールカルボキシリックアシッド (74.0 mg) および 3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル] アニリン (90.8 mg) の塩化メチレン (5 ml) および DMF (0.5 ml) の混合溶液に、室温にてジシクロヘキシルカルボジイミド (84.3 mg) および N, N-ジメチルアミノピリジン (49.9 mg) を加え、同温にて 2 日間攪拌した。溶媒を留去して得られ

た残留物を酢酸エチルに溶解し、水および飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル＝85：15、v/v）で精製し、エチル 4-((3-((E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)アニリノ)カルボニル)-5-メチル-3-イソキサゾールカルボキシレート (76.0 mg、48%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.52 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.89 (3H, s), 3.12 (1H, quint,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 4.61 (2H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 6.81 (1H, s), 7.25-7.40 (3H, m), 7.67 (1H, br d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 11.15 (1H, s).

(C) 4-((3-((E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)アニリノ)カルボニル)-5-メチル-3-イソキサゾールカルボキシリックアシッド

エチル 4-((3-((E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)アニリノ)カルボニル)-5-メチル-3-イソキサゾールカルボキシレート (76.0 mg) のメタノール (1 ml) - THF (1.5 ml) 混合溶液に、室温にて水酸化リチウム 1 水和物 (8.3 mg) の水溶液 (0.5 ml) を加え、同温にて 2 時間攪拌した。1 N 塩酸 (0.1 ml) を加えた後、溶媒を留去して得られた残留物にクロロホルムおよび無水硫酸ナトリウムを加え、不溶物をろ取。得られた不溶物に水ならびに 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をジエチルエーテルを用いてろ取し、4-((3-((E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)アニリノ)カルボニル)-5-メチル-3-イソキサゾールカルボキシリックアシッド (42.9 mg、60%) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.27 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 2.70 (3H, s), 3.05 (1H, quint,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7.25 (1H, m), 7.30–7.50 (4H, m), 7.56 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, s).

FAB-MS;  $m/z$ : 398 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 要再測定

元素分析 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O} \cdot 1\text{HCl}$ として):

計算値: C, 54.23; H, 4.78; N, 9.49.

実測値: C, 53.97; H, 4.71; N, 9.14.

実施例40: 2-(2-(3-((4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ)ベンジルアミノ)-2-オクソエチル)ベンゾイックアシッド

(A) メチル 2-(3-ヒドロキシフェニル)アセテート

2-(3-ヒドロキシフェニル)アセティックアシッド (2.50 g, 16.4 mmol) のトルエン (30 mL) -メタノール (10 mL) 溶液に、 $0^\circ\text{C}$ にてトリメチルシリルジアゾメタン (2.0 M in hexane, 8.22 mL, 16.4 mmol) を加え、室温にて30分間攪拌した。さらに $0^\circ\text{C}$ にてトリメチルシリルジアゾメタン (2.0 M in hexane, 4.11 mL, 8.22 mmol) を加え、室温にて15分間攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム→クロロホルム-メタノール、10:1, v/v) および (ヘキサン→ヘキサン-酢酸エチル、10:1→5:1, v/v) にて精製し、無色油状物として表題化合物を (2.70 g, 99%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.58 (2H, s), 3.70 (3H, s), 5.93 (1H, br), 6.74 (1H, dd,  $J=2.7, 8.1\text{ Hz}$ ), 6.77 (1H, s), 6.81 (1H, d,  $J=7.57\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ).

(B) メチル 3-((4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ) フェニルアセテート

(A) で得られたメチル 2-(3-ヒドロキシフェニル) アセテート (2.70 g、16.3 mmol)、(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メタノール (2.56 g、16.3 mmol) およびトリフェニルホスフィン (4.27 g、16.3 mmol) のTHF (50 mL) 溶液に、-15℃にてアゾジカルボン酸ジエチル (2.56 mL、16.3 mmol) を加えた。室温にて3.5時間攪拌した後、溶媒をトルエン共沸により減圧濃縮した。残渣にトルエンを加え、不溶物を濾別し、トルエンにて洗浄した。濾液と洗液を合わせて減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン→ヘキサン-酢酸エチル、10:1→4:1、v/v) にて精製し、無色油状物として表題化合物を (3.78 g、76%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.11 (1H, septet,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.60 (2H, s), 3.69 (3H, s), 5.33 (2H, s), 6.90-6.94 (4H, m), 7.25 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ).

(C) 3-((4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ) フェニルアセティックアシッド

(B) で得られたメチル 3-((4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ) フェニルアセテート (3.78 g、12.4 mmol) のTHF (30 mL)-メタノール (10 mL) 溶液に、0℃にて水酸化リチウム・一水和物 (520 mg、12.4 mmol) の水 (20 mL) 溶液を加え、室温にて1.5時間攪拌した。さらに0℃にて水酸化リチウム・一水和物 (260 mg、6.19 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて希釈し、エーテルにて洗浄した。水層



を1規定塩酸水溶液にて酸性とし、酢酸エチルにて抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄した。水層をクロロホルムで抽出し有機層を合わせて硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧濃縮し、白色固体として表題化合物を(2.34g、65%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.25 (6H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.03 (1H, septet,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.54 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.88 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.93–6.96 (2H, m), 7.24 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.29 (1H, s), 12.32 (1H, br).

(D) tert-ブチル N-3-((4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ)ベンジルカーバメート

(C) で得られた 3-((4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ)フェニルアセティックアシッド (1.00g、3.43mmol) の tert-ブタノール (20mL) 溶液に、トリエチルアミン (574mL、4.12mmol)、ジフェニルリン酸アジド (814mL、3.78mmol) を加え、15.5時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム→クロロホルム-メタノール、99:1、v/v) および (ヘキサン-酢酸エチル、6:1→5:1、v/v) にて精製し、無色油状物として表題化合物を (203mg、16%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (6H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.46 (9H, s), 3.11 (1H, septet,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.30 (2H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 4.85 (1H, br), 5.33 (2H, s), 6.88–6.94 (4H, m), 7.25 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ).

(E) 3-((4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ)ベンジルアミン

(D) で得られた *tert*-ブチル N-3-((4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)メトキシ)ベンジルカーバメート (203 mg、0.561 mmol) に 0°C にて 4 規定塩酸-ジオキサン (5 mL) を加えた、混和しないのでメタノール (1 mL) を加え、室温にて 15 分間攪拌した。溶媒をクロロホルム共沸により減圧濃縮、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて希釈し、クロロホルムにて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧濃縮し、淡黄色油状物として表題化合物を (152 mg、定量的) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.66 (2H, br), 3.11 (1H, septet,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.84 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.86–6.89 (2H, m), 6.94 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 6.99 (1H, br), 7.26 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ).

(F) 2-(2-(3-((4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)メトキシ)ベンジルアミノ)-2-オクソエチル)ベンゾイックアシッド

(E) 3-((4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)メトキシ)ベンジルアミン (52.1 mg、0.199 mmol) のトルエン (2 mL) 溶液に、ホモフタル酸無水物 (32.2 mg、0.199 mmol) を加え、5 時間加熱還流した。析出した固体を濾取、トルエンにて洗浄し、白色結晶として表題化合物を (63.3 mg、75%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.25 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.04 (1H, septet,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.93 (2H, s), 4.25 (2H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 5.35 (2H, s), 6.88–6.94 (3H, m), 7.24 (1H, t,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 7.30–7.38 (3H, m), 7.47–7.50 (1H, m), 7.84 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.37–8.40 (1H, m), 12.89 (1H, br).

EI-MS;  $m/z$ : 424 ( $M^+$ ).

実施例 41 : 3-(3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-エチル]フェノキシメチル)ベンゾイックアシッド

(A) 3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]フェノール

実施例 15 (E) で得られたジエチル [(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル]ホスホネートと 3-ヒドロキシベンズアルデヒドを実施例 15 (F) と同様に処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34 (6H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 3.13 (1H, heptuplet,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 6.79-6.82 (2H, m), 6.99 (1H, m), 7.08 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.22 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.29 (1H, s).

(B) 3-(3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]フェノキシメチル)ベンゾニトリル

(A) で得られた 3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]フェノール (221mg、0.9mmol) をジメチルホルムアミド (5mL) に溶解し、セシウムカーボネート (588mg) を加え、20分間攪拌した。2-ブロモメチルベンゾニトリル (195mg) を加え、16時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水に分配し、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、油状物として表題化合物 (320mg) を得た。本化合物は精製せず次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.12 (1H, heptuplet,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 5.12 (2H, s), 6.82 (1H, s), 6.92 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, s), 7.17 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.31 (3H, m), 7.51 (1H,

t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=8.1$ ), 7.68 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, s).

MS (ES+);  $m/z$ : 361 ( $\text{MH}^+$ ).

(C) 3-(3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-エチル]フェノキシメチル)ベンゾイックアシッド

(B) で得られた 3-(3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]フェノキシメチル)ベンゾニトリル (50 mg) をエタノール (1 mL)、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) に溶解し、2 時間加熱還流した。反応液を冷却後、1 規定塩酸で反応液を酸性とし酢酸エチルで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール、99:1、v/v) で精製し、白色粉末として表題化合物 (14 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.34 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.13 (1H, heptuplet,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 5.14 (2H, s), 6.18 (1H, s), 6.95 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.15 (2H, m), 7.26-7.34 (3H, m), 7.51 (1H, t,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, s).

MS (ES-);  $m/z$ : 378 ( $\text{M}^+-1$ ).

実施例 42: 3-[(E)-2-(4-シクロブチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]フェニル [3-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)プロピル]エーテル

(A) 3-[(E)-2-(4-シクロブチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]フェノール

実施例 41 (A) と同様の方法で合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.83–2.16 (2H, m), 2.21–2.40 (4H, m), 3.69 (1H, m), 6.80 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 6.84 (1H, s), 7.00 (1H, m), 7.09 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.21–7.30 (3H, m).

(B) 3-3-[(E)-2-(4-シクロブチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]フェノキシプロピルシアニド

(A) で得られた 3-[(E)-2-(4-シクロブチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]フェノール (141 mg) をジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、セシウムカーボネート (358 mg) を加え、10 分間攪拌した。4-ブロモブチロニトリル (60  $\mu\text{L}$ )、ヨウ化ナトリウム (177 mg) を加え 16 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水に分配し、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、油状物として表題化合物 (119 mg) を得た。本化合物は精製せず次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.01–2.62 (8H, m), 2.72 (2H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 3.80 (1H, m), 4.22 (2H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 6.95 (1H, s), 6.97 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, m), 7.25 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.37–7.42 (3H, m).

MS (ES+);  $m/z$ : 325 ( $\text{MH}^+$ ).

(C) 3-[(E)-2-(4-シクロブチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]フェニル[3-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)プロピル]エーテル

ナトリウムアジド (337 mg) をジメチルホルムアミド (1.5 mL) に懸濁し、氷冷下塩化アルミニウム (243 mg) を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。(B) で得られた 3-3-[(E)-2-(4-シクロブチル-1,3-チ

アゾール-2-イル)-1-エテニル] フェノキシプロピルシアニド (118 mg) をジメチルホルムアミド (1.5 mL) に溶解し、上記反応液に加え、90°C で16時間攪拌した。反応液を冷却後、1規定塩酸で反応液を酸性とし酢酸エチルで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール、9:1、v/v) で精製し、黄色粉末として表題化合物 (40 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.96-2.18 (4H, m), 2.25-2.50 (4H, m), 3.22 (2H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 3.77 (1H, m), 4.15 (2H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 6.86 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 6.92 (1H, s), 7.05 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.36-7.38 (3H, m), 7.68 (1H, d,  $J=15.9\text{ Hz}$ ).  
MS (ES-);  $m/z$ : 366 ( $\text{M}^+-1$ ).

実施例43: 4-(3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]ベンゾイルアミノ)ベンゾイックアシッド  
(A) 3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]ベンゾニトリル

ジエチル [(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル]ホスホネート, 3-シアノベンズアルデヒドを実施例15(F)と同様に処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42 (6H, d), 3.23 (1H, heptuplet), 6.99 (1H, s), 7.42 (2H, s), 7.58 (1H, m), 7.68 (1H, m), 7.86 (2H, m).

(B) 3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]ベンゾイックアシッド

(A) で得られた 3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール

ル-2-イル)-1-エテニル] ベンゾニトリル (470 mg) に濃塩酸 (20 mL) を加え、1.5 時間加熱還流した。反応液を酢酸エチル-水に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、溶媒を減圧留去し、表題化合物 (288 mg) を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.35 (6H, d), 3.18 (1H, m), 7.38 (1H, s), 7.62 (3H, m), 7.99 (1H, d), 8.12 (1H, d), 8.29 (1H, s).

(C) メチル 4-(3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル] ベンゾイルアミノ) ベンゾエート

(B) で得られた 3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル] ベンゾイックアシッド (100 mg) を塩化メチレン (2.5 mL) に溶解し、塩化チオニル (2.5 mL) を加え 0.5 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残留物に塩化メチレンを加え、再度留去し、塩化メチレン (2 mL) に溶解した。本溶液をメチル 4-アミノベンゾエート (190 mg) のピリジン (2 mL) 溶液に 0°C で加えた後、室温で 14 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水に分配し、有機層を水、1 規定塩酸、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物 (90 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.49 (6H, d), 3.37 (1H, heptuplet), 3.96 (3H, s), 7.12 (1H, s), 7.61 (1H, t), 7.70 (1H, m), 7.81 (1H, m), 7.95 (4H, m), 8.18 (2H, m), 8.28 (1H, m).

MS (ES+);  $m/z$ : 407 ( $\text{MH}^+$ ).

(D) 4-(3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル] ベンゾイルアミノ) ベンゾイックアシッド

(C) で得られたメチル 4-(3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,

3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル] ベンゾイルアミノ) ベンゾエート  
を実施例15 (I)と同様に処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.27 (6H, d), 3.05 (1H, h  
eptuplet), 7.28 (1H, s), 7.57 (4H, m), 7.94 (5  
H, m), 10.55 (1H).

MS (ES-);  $m/z$ : 391 ( $M^+-1$ ).

実施例44: N-[4-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)フ  
ェニル]-5-[(E)-2-(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イ  
ル)-1-エテニル]-2-フラナミド

(A) N-(4-シアノフェニル)-5-フォルミル-2-フラナミド

5-フォルミルフラン-2-カルボキシリックアシッド (100mg) を塩化  
メチレン (5mL) に溶解し、0°Cにてオギザリルクロライド (0.2mL)、ジ  
メチルホルムアミド (数滴) を加えた。室温にて1時間攪拌した後、溶媒を減圧  
留去し、酸クロリドを得た。これを4-アミノベンズニトリルと実施例43 (C)  
と同様に処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 6.92 (1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 7.  
48 (1H, d,  $J=3.9$ ), 7.67 (1H, s), 7.85 (2H, d,  $J$   
=9), 7.92 (2H, d,  $J=9$ ), 10.67 (1H, s):

(B) N-(4-シアノフェニル)-5-[(E)-2-(4-シクロブチル-1,  
3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-2-フラナミド

(A) で得られた N-(4-シアノフェニル)-5-フォルミル-2-フラナ  
ミドを実施例15 (F)と同様に処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.91 (2H, m), 2.10 (1H, m), 2.  
31 (3H, m), 6.64 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.93 (1H, s),  
7.20 (1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ),



7.42 (1H, d,  $J=16\text{ Hz}$ ), 7.68 (2H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 7.85 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.29 (1H, s).

(C) N-[4-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)フェニル]-5-[(E)-2-(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-2-フラナミド

(B) で得られた N-(4-シアノフェニル)-5-[(E)-2-(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-2-フラナミドを実施例 42 (C) と同様に処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.92 (2H, m), 2.25 (4H, m), 6.96 (1H, s), 7.37 (3H, m), 7.68 (1H, m), 8.04 (4H, m), 10.48 (1H, s).

MS (ES<sup>-</sup>);  $m/z$ : 417 ( $M^+-1$ ).

実施例 45: N-3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]フェニル-3-トリフルオロメタンスルホニルアミノベンズアミド

(A) N-3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]フェニル-3-ニトロベンズアミド

3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]アニリン (59 mg) を塩化メチレンに溶解し、0°C にて 3-ニトロベンジルクロリド (82 mg)、トリエチルアミン (67  $\mu\text{L}$ ) を加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-1 規定塩酸に分配し、有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール、90:1、 $v/v$ ) で精製し、白色粉末として表題化合物 (86 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (6Hd, ,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.2

2 (1H, heptuplet,  $J=6.9$  Hz), 6.96 (1H, s), 7.48 (3H, m), 7.66 (1H, s,  $J=8.3$ ), 7.82 (t, 1H,  $J=8.0$ ), 8.00 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.38 (1H, d,  $J=7.5$ ), 8.53 (1H, d,  $J=7.5$ ), 8.82 (1H, s).

(B) 3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル] アニリン

(A) で得られた N-3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル] フェニル-3-ニトロベンズアミドを実施例 5 (D) と同様に処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42 (6H, d,  $J=6.9$  Hz), 3.21 (1H, heptuplet,  $J=6.9$  Hz), 6.93 (1H, s), 6.97 (1H, d,  $J=7.7$  Hz), 7.24-7.49 (6H, m), 7.64 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.95 (1H, s), 8.06 (1H, s).

(C) N-3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル] フェニル-3-トリフルオロメタンスルフォニルアミノベンズアミド

(B) で得られた 3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル] アニリンを実施例 35 (C) と同様に処理し、表題化合物を得た。

MS (ES<sup>-</sup>);  $m/z$ : 949 ( $M^+-1$ ).

実施例 46: N-3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル] フェニル-3-フルオロメタンスルフォニルアミノベンズアミド

実施例 45 (B) で得た 3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チ

アゾール-2-イル)-1-エテニル] アニリン (98 mg) をテトラヒドロフラン (2 mL) に溶解し、トリエチルアミン (50  $\mu$ L) を加え、 $-78^{\circ}\text{C}$  にてフルオロメチルスルフォニルクロリド (Chem. Ber. 1991, 124, 1879) (50  $\mu$ L) を加え、徐々に室温まで昇温した。反応液を酢酸エチル-水に分配し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール、90:1、v/v) で精製し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.38 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.16 (1H, heptuplet,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 4.53 (1H, s), 5.10 (1H, d,  $J=47.1\text{ Hz}$ ), 6.78 (1H, s), 7.22-7.40 (3H, m), 7.37 (1H, m), 7.48 (2H, m), 7.64 (1H, t,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 7.77 (2H, m), 8.30 (1H, s).  
MS (ES $^-$ );  $m/z$ : 468 ( $\text{M}^+-1$ ).

実施例 47: 4-イソプロピル-2-(E)-2-[7-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)-3-キノリル]-1-エテニル-1, 3-チアゾール

(A) 3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-7-キノリンカルボニトリル

3-ホルミル-7-キノリンカルボニトリルを実施例 15 (F) と同様に処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.36 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.14 (1H, heptuplet,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 6.93 (1H, s), 7.55 (2H, m), 7.80 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.23 (1H, s), 8.45 (1H, s), 9.23 (1H, s).

(B) 4-イソプロピル-2-(E)-2-[7-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)-3-キノリル]-1-エテニル-1, 3-チアゾール

(A) で得られた 3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-7-キノリンカルボニトリルを実施例 42(C) と同様に処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.29 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.13 (1H, heptuplet,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, s), 7.69 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=16\text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.27 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.69 (2H, m), 9.40 (1H, s).

MS (ES $^-$ );  $m/z$ : 347 ( $M^+-1$ ).

実施例 48: 1-エチル-7-(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシリックアシッド

(A) エチル 7-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシレート

3-[(E)-2-(4-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]アニリン(特開昭62-142168)(650mg、2.7mmol)、エトキシメチレンマロン酸ジエチル(610mg)をトルエン(3mL)に溶解し、1時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残留物にダウサムA(2mL)を加え、220°Cで1時間加熱攪拌した。反応液を冷却後、2-プロパノールを加え、析出晶を濾取、2-プロパノールで洗浄し、淡褐色粉末として表題化合物(480mg、49%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.36 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.41 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.15 (1H, m), 4.38 (2

H, q, J=7.3 Hz), 7.01 (1H, s), 7.65 (2H, m), 8.39 (1H, d, J=9.3 Hz), 8.61 (1H, s).

(B) 1-エチル-7-(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシリックアシッド

(A) で得られたエチル 7-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシレート (40mg、0.11mmol) を THF (1mL) -DMF (1mL) に溶解し、水素化ナトリウム (60% in oil、5mg)、ヨウ化エチル (500μL) を加え、80℃で1時間加熱攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチル-1規定塩酸に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、淡褐色粉末を得た。これを THF (2mL)、メタノール (1mL) に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (400μL) を加え2時間加熱還流した。反応液を酢酸エチル-1規定塩酸に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、10:1、v/v) で精製し、白色粉末として表題化合物 (15mg、38%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.36 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.64 (3H, t, J=7.3 Hz), 3.16 (1H, m), 4.42 (2H, q, J=7.3 Hz), 6.95 (1H, s), 7.52 (2H, s), 7.67 (1H, s), 7.77 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.55 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.79 (1H, s).

FAB-MS; m/z: 369 (MH<sup>+</sup>)

実施例49: 1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-

## ジヒドロ-3-キノリンカルボキシリックアシッド

(A) エチル 1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ] -4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシレート

(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メタノール (特開平 6-80654) (95 mg, 0.60 mmol) を DMF (1.5 ml) に溶解し、18-クラウン-6 (174 mg)、水素化ナトリウム (95%、17 mg) を加え、窒素雰囲気下 10 分間攪拌した。エチル 1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシレート (150 mg) を加え、80℃で 2 時間攪拌した後、反応液を酢酸エチル-1 規定塩酸に分配し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物にエーテルを加え、得られる粉末を濾取し、白色粉末として表題化合物 (175 mg, 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.08 (4H, m), 1.31 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.40 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.11 (1H, m), 3.36 (1H, m), 4.38 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 5.57 (2H, s), 6.91 (1H, s), 7.58 (1H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=10.2\text{ Hz}$ ), 8.53 (1H, s).

(B) 1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシリックアシッド

(A) で得られたエチル 1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ] -4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシレート (40 mg, 0.09 mmol) を酢酸 (1 ml) -硫酸 (1 mL) に溶解し、130℃で 11 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-氷水に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ク

ロロホルム-メタノール、10 : 1、v/v) で精製し、白色粉末として表題化合物 (37 mg、99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 1.19 (2H, m), 1.34 (6H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.47 (2H, m), 3.14 (1H, m), 3.69 (1H, m), 5.63 (2H, s), 7.12 (1H, s), 7.86 (1H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=10.8\text{ Hz}$ ), 8.84 (1H, s).

FAB-MS;  $m/z$  : 403 ( $\text{MH}^+$ )

実施例50 : 1-シクロプロビル-6-フルオロ-7-(2-キノリルメトキシ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシリックアシッド

キノリン-2-メタノールを用い、実施例49と同様に処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 0.95 (2H, m), 1.29 (2H, m), 3.40 (1H, m), 5.70 (2H, s), 7.63 (1H, dd,  $J=7.8, 7.1\text{ Hz}$ ), 7.73 (2H, m), 7.81 (1H, dd,  $J=8.3, 7.1\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=10.8\text{ Hz}$ ), 8.28 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.73 (1H, s).

EI-MS;  $m/z$  : 404 ( $\text{M}^+$ )

実施例51 : 7-((E)-2-(4-イソプロビル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-2-キノリンカルボキシリックアシッド

(A) メチル 7-((E)-2-(4-イソプロビル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-2-キノリンカルボキシレート

3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]アニリン(245.0mg)のメタノール溶液(4ml)に、室温にてジメチル アセチレンジカルボキシレート(0.129ml)を加え、同温にて6時間攪拌した。さらにジメチル アセチレンジカルボキシレート(0.025ml)を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1、v/v)で精製し、ジエステル(362.8mg、93.6%)を黄色油状物として得た。得られたジエステル(360.0mg)にダウサムA(5ml)を加え、210℃にて3時間加熱攪拌した。反応液を冷却後、ヘキサンおよびジエチルエーテルを加え、析出した固形物をろ取し、メチル 7-((E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-2-キノリンカルボキシレート(98.2mg、29.7%)を褐色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35 (6H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.14 (1H, quint,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.04 (1H, s), 6.92 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.43 (2H, s), 7.55 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, s), 8.30 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ).

(B) 7-((E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-2-キノリンカルボキシリックアシッド

メチル 7-((E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-2-キノリンカルボキシレート(36.4mg)のメタノール(1ml)-THF(2ml)-水(0.5ml)混合溶液に、室温にて1N水酸化ナトリウム水溶液(0.123ml)を加え、同温にて5時間攪拌した。さらに1N水酸化ナトリウム水溶液(0.205ml)を加え、同温にて一晩攪拌した。溶媒を留去後、水ならびに1N塩酸



(0.328 ml)を加え、析出した結晶をろ取、水洗、減圧乾燥し、7-((E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-2-キノリンカルボキシリックアシッド (29.1 mg、83.2%)を茶褐色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.29 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.07 (1H, quint,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 6.63 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.47 (1H, d,  $J=16.2\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, d,  $J=16.2\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.00-8.10 (2H, m).

FAB-MS;  $m/z$ : 341 ( $\text{MH}^+$ ).

元素分析 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ として):

計算値: C, 61.09; H, 4.98; N, 7.92.

実測値: C, 61.17; H, 4.91; N, 7.94.

実施例52: (3S)-9-フルオロ-10-[(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ]-3-メチル-7-オキソ-2,3-ジヒドロ-7H-[1,4]オキサジノ-[2,3,4-*ij*]キノリン-6-カルボキシリックアシッド

エチル (3R)-9,10-ジフルオロ-3-メチル-7-オキソ-2,3-ジヒドロ-7H-[1,4]オキサジノ-[2,3,4-*ij*]キノリン-6-カルボキシレートを実施例49と同様に処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.17 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.45 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 2.98 (1H, m), 4.40 (1H, d,  $J=10.5\text{ Hz}$ ), 4.63 (1H, d,  $J=10.5\text{ Hz}$ ), 4.94 (1H, m), 5.55 (2H, s), 7.33 (1H, s), 7.66 (1H, d,  $J=10.5\text{ Hz}$ ), 8.89 (1H, s).

EI-MS;  $m/z$ : 418 ( $\text{M}^+$ )

実施例 53: 1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)メトキシ]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ[1, 8]ナフチリジン-3-カルボキシリックアシッド

エチル 1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ[1, 8]ナフチリジン-3-カルボキシレートを実施例 49 と同様に処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02-1.11 (2H, m), 1.20-1.28 (2H, m), 1.32 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.05-3.18 (1H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 5.91 (2H, s), 6.95 (1H, s), 8.35 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.85 (1H, s), 14.53 (1H, br).

EI/MS;  $m/z$ : 403 ( $\text{M}^+$ ).

FAB/MS;  $m/z$ : 404 ( $\text{MH}^+$ ).

実施例 54 及び実施例 55: 1-エチル-7-((E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-2-キノリンカルボキシリックアシッド、及び 1-エチル-5-((E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-2-キノリンカルボキシリックアシッド

(A) tert-ブチル N-3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]フェニルカルバメート

3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]アニリン (98.3 mg) の THF 溶液 (3 ml) に、室温にて tert-ブチル ジカーボネート (100 mg) ならびに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、1 時間攪拌した。一晩攪拌する間に、ジ-*te*

tert-ブチル ジカーボネート (300 mg) ならびに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 ml) を加えた。溶媒を留去して得られた残留物に酢酸エチルを加え、水ならびに飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 9 : 1、v/v) で精製し、tert-ブチル N-3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル] フェニルカルバメート (129.5 mg、93.5%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.53 (9H, s), 3.13 (1H, quint,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 6.50 (1H, br s), 6.80 (1H, s), 7.15-7.35 (5H, m), 7.65 (1H, br s).

(B) tert-ブチル N-エチル-3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル] フェニルカルバメート

tert-ブチル N-3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル] フェニルカルバメート (126.1 mg) のDMF溶液 (2 ml) に、室温にて水素化ナトリウム (22.0 mg) を加え、同温にて30分間攪拌した。次いでヨウ化エチル (58.6  $\mu\text{l}$ ) を加え、同温にて1時間攪拌した。反応液に水ならびに酢酸エチルを加え、水ならびに飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して、tert-ブチル N-エチル-3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル] フェニルカルバメート (143.0 mg、定量) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.17 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.33 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.45 (9H, s), 3.11 (1H, quint,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.68 (3H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 6.81 (1H, s), 7.14 (1H, br d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.25-7.40 (5H, m).

(C) N-エチル-3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]アニリン

tert-ブチル N-エチル-3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]フェニルカルバメート (143.0 mg) のメタノール溶液 (1 ml) に、室温にて 4 N 塩酸-ジオキサン溶液 (1 ml) を加え、同温にて 40 分間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配。水層を酢酸エチルにて抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して、N-エチル-3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]アニリン (101.4 mg、定量) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.33 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.11 (1H, quint,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.19 (3H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 6.57 (1H, dd,  $J=8.0, 2.2\text{ Hz}$ ), 6.76 (1H, s), 6.78 (1H, s), 6.87 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, s), 7.29 (1H, s).

(D) メチル 1-エチル-7-((E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-2-キノリンカルボキシレートならびにメチル 1-エチル-5-((E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-2-キノリンカルボキシレート

N-エチル-3-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]アニリン (186.0 mg) のメタノール溶液 (4 ml) に、室温にてジメチル アセチレンジカルボキシレート (92.3  $\mu\text{l}$ )

を加え、同温にて2.5時間攪拌した。溶媒を留去してジエステルを得た。得られたジエステル(92.5mg)にピロリン酸(1ml)を加え、110℃にて1時間加熱攪拌した。反応液を冷却後、水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム→クロロホルム:メタノール=99:1、v/v)で精製し、メチル 1-エチル-5-((E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-2-キノリンカルボキシレート(31.1mg、36.4%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.54 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.11 (1H, quint,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.99 (3H, s), 4.27 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 6.55 (1H, s), 6.80 (1H, s), 7.10 (1H, dd,  $J=16.1, 0.7\text{ Hz}$ ), 7.50-7.55 (2H, m), 7.66 (1H, dd,  $J=8.8, 7.3\text{ Hz}$ ), 8.84 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ).

次いでメチル 1-エチル-7-((E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-2-キノリンカルボキシレート(18.7mg、21.9%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.36 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.58 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.15 (1H, quint,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 4.00 (3H, s), 4.31 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 6.59 (1H, s), 6.89 (1H, s), 7.45 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, br d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, br s), 8.42 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ).

(E) 1-エチル-7-((E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール

−2−イル) −1−エテニル) −4−オキソ−1, 4−ジヒドロ−2−キノリン  
カルボキシリックアシッド

メチル 1−エチル−7−((E)−2−(4−イソプロピル−1, 3−チア  
ゾール−2−イル) −1−エテニル) −4−オキソ−1, 4−ジヒドロ−2−キノ  
リンカルボキシレート (37.0 mg) のメタノール (1 ml) −THF (2  
ml) −水 (0.5 ml) 混合溶液に、室温にて1 N水酸化ナトリウム水溶液 (0.  
145 ml) を加え、同温にて1時間攪拌した。溶媒を留去後、1 N塩酸 (0.  
145 ml) を加え、析出した結晶をろ取、水洗、減圧乾燥し、1−エチル−7  
−((E)−2−(4−イソプロピル−1, 3−チアゾール−2−イル) −1−エ  
テニル) −4−オキソ−1, 4−ジヒドロ−2−キノリンカルボキシリックアシ  
ッド (24.9 mg, 69.9%) を茶褐色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.29 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.  
42 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.08 (1H, quint,  $J=6.8\text{ Hz}$ ),  
4.40 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 6.27 (1H, s), 7.32 (1H,  
s), 7.67 (1H, d,  $J=16.4\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, d,  $J=16.$   
4 Hz), 7.84 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.12 (1H, s), 8.1  
5 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ).

FAB-MS;  $m/z$ : 369 ( $\text{MH}^+$ ).

元素分析 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 1.33\text{H}_2\text{O}$  として):

計算値: C, 61.21; H, 5.82; N, 7.14.

実測値: C, 61.43; H, 5.86; N, 6.84.

(F) 1−エチル−5−((E)−2−(4−イソプロピル−1, 3−チアゾール  
−2−イル) −1−エテニル) −4−オキソ−1, 4−ジヒドロ−2−キノリン  
カルボキシリックアシッド

メチル 1−エチル−5−((E)−2−(4−イソプロピル−1, 3−チア  
ゾール−2−イル) −1−エテニル) −4−オキソ−1, 4−ジヒドロ−2−キノ

ノリンカルボキシレート (64.4 mg) のメタノール (2 ml) - THF (1 ml) - 水 (0.5 ml) 混合溶液に、室温にて 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.253 ml) を加え、同温にて 1.5 時間攪拌した。溶媒を留去後、1 N 塩酸 (0.253 ml) を加え、析出した結晶をろ取、水洗、減圧乾燥し、1-エチル-5-((E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-2-キノリンカルボキシリックアシッド (29.9 mg, 48.2%) を茶褐色固形物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.27 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.39 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.05 (1H, quint, J=6.8 Hz), 4.32 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.27 (1H, s), 7.13 (1H, d, J=16.1 Hz), 7.22 (1H, s), 7.65 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.77 (1H, dd, J=8.8, 7.6 Hz), 7.86 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.84 (1H, d, J=16.1 Hz).

FAB-MS; m/z: 369 (MH<sup>+</sup>).

元素分析 (C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S · 0.75 H<sub>2</sub>O として):

計算値: C, 62.89; H, 5.67; N, 7.33.

実測値: C, 63.07; H, 5.68; N, 7.12.

実施例 56: 1-エチル-6-((4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-2-キノリンカルボキシリックアシッド

(A) (4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル(4-ニトロフェニル)エーテル

(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メタノール (473.3 mg)、4-ニトロフェノール (460.6 mg)、およびトリフェニルフォスフィン (945.7 mg) の THF 溶液 (25 ml) に、窒素気流下 -10°C にてジエチル アゾジカルボキシレート (0.569 ml) を加え、室温にて 7 時

間攪拌した。あらかじめ調整したトリフェニルフォスフィン (236.9 mg) およびジエチルアゾジカルボキシレート (0.142 ml) の THF 溶液 (5 ml) を加え、室温にて一晚攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=9:1、v/v) で精製し、(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル(4-ニトロフェニル)エーテル (785.8 mg、93.8%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.12 (1H, quint,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 5.43 (2H, s), 6.94 (1H, d,  $J=1.0\text{ Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ).

(B) 4-[(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ]アニリン

(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル(4-ニトロフェニル)エーテル (775.7 mg) のエタノール溶液 (25 ml) に塩化すざ(II)二水和物 (1.907 g) を加え、3.5時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた残留物に1N水酸化ナトリウム水溶液を加えpH 9~10とし、クロロホルムにて抽出した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=99:1、v/v)で精製し、4-[(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ]アニリン (386.2 mg、55.8%) を茶褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.31 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.10 (1H, quint,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 5.26 (2H, s), 6.64 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 6.83 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 6.87 (1H, d,  $J=0.7\text{ Hz}$ ).



(C) *tert*-ブチル N-3-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ] フェニルカルバメート

(B) で合成した 4-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ] アニリン (149.0 mg) のジオキサン (4 ml) -THF (3 ml) 混合溶液に、室温にてジ-*tert*-ブチル ジカーボネート (261.9 mg) ならびに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (4 ml) を加え、3 時間攪拌した。ジ-*tert*-ブチル ジカーボネート (65.5 mg) を加え、2 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物に酢酸エチルを加え、水ならびに飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 85 : 15、v/v) で精製し、*tert*-ブチル N-3-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ] フェニルカルバメート (126.5 mg、60.5%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.31 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.50 (9H, s), 3.10 (1H, d quint,  $J=6.8, 0.7\text{ Hz}$ ), 5.29 (2H, s), 6.40-6.50 (1H, m), 6.88 (1H, d,  $J=0.7\text{ Hz}$ ), 6.93 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.27 (2H, br d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ).

(B) *tert*-ブチル N-エチル-4-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ] フェニルカルバメート

*tert*-ブチル N-3-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ] フェニルカルバメート (124.3 mg) の DMF 溶液 (2 ml) に、室温にて水素化ナトリウム (21.4 mg) を加え、同温にて 30 分間攪拌した。次いでヨウ化エチル (57.1  $\mu\text{l}$ ) を加え、同温にて 1 時間攪拌した。反応液に水ならびに酢酸エチルを加え、水ならびに飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して、*tert*-ブチル N-

エチル-4-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ] フェニルカルバメート (141. 2 mg、定量) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 12 (3H, t,  $J=7. 1\text{ Hz}$ ), 1. 32 (6H, d,  $J=6. 8\text{ Hz}$ ), 1. 42 (9H, br s), 3. 11 (1H, quint,  $J=6. 8\text{ Hz}$ ), 3. 61 (2H, q,  $J=7. 1\text{ Hz}$ ), 5. 32 (2H, s), 6. 90 (1H, s), 6. 95 (2H, d,  $J=8. 8\text{ Hz}$ ), 7. 05-7. 15 (2H, m).

(C) N-エチル-4-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ] アニリン

tert-ブチル N-エチル-4-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ] フェニルカルバメート (139. 2 mg) のメタノール溶液 (1 ml) に、室温にて4 N塩酸-ジオキサン溶液 (1 ml) を加え、同温にて1時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物を酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配。水層を酢酸エチルにて抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して、N-エチル-4-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ] アニリン (85. 8 mg、87. 0%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 24 (3H, t,  $J=7. 1\text{ Hz}$ ), 1. 29 (6H, d,  $J=6. 8\text{ Hz}$ ), 3. 05-3. 15 (1H, m), 3. 10 (2H, q,  $J=7. 1\text{ Hz}$ ), 5. 25 (2H, s), 6. 56 (2H, d,  $J=8. 8\text{ Hz}$ ), 6. 87 (1H, s), 6. 88 (2H, d,  $J=8. 8\text{ Hz}$ ).

(D) メチル 1-エチル-6-((4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-2-キノリンカルボキシレート

N-エチル-4-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メ

トキシ] アニリン (84.3 mg) のメタノール溶液 (2 ml) に、室温にてジメチル アセチレンジカルボキシレート (41.2  $\mu$ l) を加え、同温にて2時間攪拌した。溶媒を留去して得られたジエステルにピロリン酸 (2 ml) を加え、110°Cにて1時間加熱攪拌した。反応液を冷却後、水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム $\rightarrow$ クロロホルム:メタノール=98:2、v/v) で精製し、メチル 1-エチル-6-((4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-2-キノリンカルボキシレート (95.0 mg, 80.6%) を淡黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.54 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.11 (1H, d, quint,  $J=6.8, 1.0\text{ Hz}$ ), 3.99 (3H, s), 4.30 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 5.44 (2H, s), 6.60 (1H, s), 6.91 (1H, d,  $J=1.0\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, dd,  $J=9.3, 3.2\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=3.2\text{ Hz}$ ).

(E) 1-エチル-6-((4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-2-キノリンカルボキシリックアシッド

メチル 1-エチル-6-((4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-2-キノリンカルボキシレート (93.1 mg) のメタノール (1 ml) -THF (1 ml) -水 (0.5 ml) 混合溶液に、室温にて1N水酸化ナトリウム水溶液 (0.361 ml) を加え、同温にて1.5時間攪拌した。溶媒を留去後、1N塩酸 (0.361 ml) を加え、析出した結晶をろ取、水洗、減圧乾燥し、1-エチル-6-((4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ)-4-オキソ-1,4-

ジヒドロ-2-キノリンカルボキシリクアシッド (64.2 mg、71.6%)  
を淡黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.26 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.38 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.05 (1H, quint,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 4.34 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 5.51 (2H, s), 6.25 (1H, s), 7.31 (1H, d,  $J=1.0\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, dd,  $J=9.3, 3.2\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=3.2\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ).

FAB-MS;  $m/z$ : 373 ( $\text{MH}^+$ ).

元素分析 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$  として):

計算値: C, 59.13; H, 5.61; N, 7.26.

実測値: C, 58.86; H, 5.76; N, 6.99.

実施例 57: 8-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボキシリクアシッド

(A) エチル 8-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボキシレート

実施例 21 (A) で得られた 4-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-2-アミノピリジン (100 mg、0.41 mmol)、エトキシメチレンマロン酸ジエチル (300  $\mu\text{L}$ ) をトルエン (3 ml) 中、2 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残留物にプロピオン酸 (5 ml) を加え、3 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム-アセトン、10:1、v/v) で精製し、淡黄色粉末として表題化合物 (101 mg、67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.36 (6H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1.4

2 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.17 (1H, m), 4.43 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 7.02 (1H, s), 7.45 (1H, d,  $J=15.1$  Hz), 7.46 (1H, m), 7.59 (1H, d,  $J=15.1$  Hz), 7.73 (1H, s), 9.04 (1H, s), 9.20 (1H, d,  $J=7.3$  Hz).

(B) 8-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボキシリックアシッド

(A) で得られたエチル 8-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボキシレート (55 mg, 0.15 mmol) に濃塩酸 (3 mL)、酢酸 (5 mL) を加え、100°C で1.5時間加熱攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、10:1、v/v) で精製し、淡黄色粉末として表題化合物 (22 mg, 43%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.37 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 3.18 (1H, m), 7.19 (1H, s), 7.57 (2H, m), 7.78 (1H, d,  $J=16.1$  Hz), 7.84 (1H, d,  $J=6.6$  Hz), 7.92 (1H, s), 9.14 (1H, s), 9.23 (1H, d,  $J=6.8$  Hz).  
FAB-MS;  $m/z$ : 342 ( $\text{MH}^+$ ).

実施例 58: 9-[(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボキシリックアシッド

(A) エチル 9-[(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボキシレート

2-(クロロメチル)-4-イソプロピル-1,3-チアゾール(323mg、1.84mmol)をDMF(10ml)に溶解し、エチル 9-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボキシレート(ヘルメツら、Synthesis、1984、152)(391mg、1.67mmol)を加え、更に炭酸カリウム(346mg、2.51mmol)およびヨウ化カリウム(277mg、1.57mmol)を加えて、約110℃にて6時間加熱攪拌した。反応液に水を加え析出物を濾取、水洗後、これを一度クロロホルムに溶解後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム→クロロホルム:メタノール=50:1、v/v)にて精製し、淡褐色固体として表題化合物(43mg、7%)を得た。一方、濾液の溶媒を溜去し、残渣にクロロホルムを加えて、水および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム→クロロホルム:メタノール=50:1、v/v)および分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1、v/v)にて精製し、淡褐色固体として表題化合物(324mg、52%)を得た。合わせて表題化合物(367mg、59%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.31 (6H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.42 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.09-3.18 (1H, m), 4.43 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 5.66 (2H, s), 6.96 (1H, s), 7.19 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.59 (1H, dd,  $J=7.8, 1.2\text{Hz}$ ), 8.91 (1H, dd,  $J=7.1, 1.2\text{Hz}$ ), 9.08 (1H, s).

(B) 9-[(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボキシリックアシッド

(A) で得られたエチル 9-[(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2

－イル) メトキシ]－4－オキソ－4H－ピリド [1, 2-a] ピリミジン－3－カルボキシレート (63 mg、0.17 mmol) を THF (3 ml) に溶解し、1%水酸化ナトリウム水溶液 (2.7 ml、0.68 mmol) を滴下し、室温で1時間攪拌した。1規定塩酸水溶液 (0.7 ml、0.70 mmol) および水を加え、酢酸エチル抽出、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去した。残渣にヘキサンおよびエーテルを加え、粉末状として濾取、ヘキサンより洗浄して、淡橙色粉末として表題化合物 (39 mg、67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.31 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.07–3.18 (1H, m), 5.70 (2H, s), 6.97 (1H, s), 7.37 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.87 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 9.32 (1H, s).

EI/MS;  $m/z$ : 345 ( $\text{M}^+$ ).

FAB/MS;  $m/z$ : 346 ( $\text{MH}^+$ ).

実施例 59: 8－[(E)－2－(4－イソプロピル－1, 3－チアゾール－2－イル)－1－エテニル]－3－(1H－1, 2, 3, 4－テトラゾール－5－イル)－4H－ピリド [1, 2-a] ピリミジン－4－オン

(A) 8－[(E)－2－(4－イソプロピル－1, 3－チアゾール－2－イル)－1－エテニル]－3－(2－(4－メトキシベンジル－1H－1, 2, 3, 4－テトラゾール－5－イル)－4H－ピリド [1, 2-a] ピリミジン－4－オン

(4－[(E)－2－(4－イソプロピル－1, 3－チアゾール－2－イル)－1－エテニル]－2－アミノピリジン (150 mg、0.61 mmol)、エチル 3－ジメチルアミノ－2－(2－(4－メトキシベンジル) テトラゾール－5－イル) アクリレート (菅野ら、Chem. Pharm. Bull. 1991, 39, 1099) (305 mg) をプロピオン酸 (2 ml) 中、4時間加熱還流し

た。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム-アセトン、10:1、v/v）で精製し、淡黄色粉末として表題化合物（256mg、86%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.36 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.17 (1H, m), 3.79 (3H, s), 5.81 (2H, s), 6.89 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.00 (1H, s), 7.43 (4H, m), 7.58 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, s), 9.21 (2H, m).

(B) 8-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-3-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン

(A) で得られた 8-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-3-(2-(4-メトキシベンジル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン (240mg、0.49mmol) にトリフルオロ酢酸 (3mL) を加え、室温で2日間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物にトルエンを加え再度溶媒留去した。残留物にクロロホルム、メタノール、エーテルを加え、析出物を濾取、乾燥し、淡黄色粉末として表題化合物 (130mg、73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.37 (6H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.18 (1H, m), 7.16 (1H, s), 7.58 (1H, m), 7.75 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, m), 7.89 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 9.26 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 9.34 (1H, s).

FAB-MS;  $m/z$ : 366 ( $\text{MH}^+$ ).

実施例60: 8-[(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ]-3-(2H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)-4H-ピリド



[1, 2-*a*] ピリミジン-4-オン

(A) 8-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ]-  
3-[2-(4-メトキシベンジル)-2*H*-1, 2, 3, 4-テトラゾール-  
5-イル]-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-4-オン

実施例 22 (C) で得られた 4-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-  
2-イル) メトキシ]-2-ピリジルアミンを実施例 59 (A) と同様に処理し、  
表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.33 (6H, d, J=6.9 Hz), 3.10-3.18 (1H, m), 3.79 (3H, s), 5.50 (2H, s), 5.79 (2H, s), 6.88 (2H, d, J=8.7 Hz), 6.97 (1H, d, J=0.7 Hz), 7.02 (1H, dd, J=7.8, 2.7 Hz), 7.18 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.7 Hz), 9.11 (1H, s), 9.17 (1H, d, J=7.8 Hz).

(B) 8-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ]-  
3-(2*H*-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-4-オン

(A) で得られた 8-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ]-3-[2-(4-メトキシベンジル)-2*H*-1, 2, 3, 4-テ  
トラゾール-5-イル]-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-4-オンを  
実施例 59 (B) と同様に処理し、表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1.27 (6H, d, J=7.1 Hz), 3.02-3.12 (1H, m), 5.74 (2H, s), 7.37 (1H, dd, J=7.8, 2.7 Hz), 7.41 (1H, d, J=0.7 Hz), 7.50 (1H, d, J=2.7 Hz), 9.07 (1H, s), 9.12 (1H, d, J=7.8 Hz).

EI-MS; *m/z*: 369 (M<sup>+</sup>).

FAB-MS;  $m/z$ : 370 ( $MH^+$ ).

実施例 61: 8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-3-(2*H*-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)-4*H*-ピリド[1, 2-*a*]ピリミジン-4-オン

(A) *tert*-ブチル *N*-4-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-ピリジルカルバメート

*tert*-ブチル *N*-(4-メチル-2-ピリジル)カルバメート (J. Org. Chem., 1996, 61, 4810.) (0.69 g, 1.99 mmol) を THF (30 ml) に溶解し、-78°C にて 1.63 規定 *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (5.89 ml, 9.60 mmol) を 5 分間かけて滴下した。室温まで昇温し、30 分間攪拌後、再び -78°C に冷却し、2-(プロモメチル)-4-イソプロピル-1, 3-チアゾール (1.27 g, 5.76 mmol) の THF (10 ml) 溶液を 10 分間かけて滴下し、同温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、室温まで昇温後、酢酸エチル抽出、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) にて精製し、淡黄色固体として表題化合物 (0.69 g, 51.7%) を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.29 (6H, d,  $J=6.9$  Hz), 1.53 (9H, s), 3.02-3.20 (1H, m), 3.05-3.13 (2H, m), 3.27-3.34 (2H, m), 6.70 (1H, s), 6.78-6.82 (1H, m), 7.87 (1H, brs), 7.93 (1H, brs), 8.13 (1H, d,  $J=5.1$  Hz).

(B) 4-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-ピリジンアミン

(A) で得られた *tert*-ブチル *N*-4-[2-(4-イソプロピル-1,

3-チアゾール-2-イル) エチル] - 2-ビリジルカルバメートを、実施例 2 (C) と同様に処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ )、2.98-3.01 (2H, m)、3.01-3.07 (1H, m)、3.11-3.15 (2H, m)、4.40 (2H, brs)、6.36 (1H, s)、6.50-6.52 (1H, m)、6.71 (1H, s)、7.96 (1H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ )。

(C) 8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] - 3-[2-(4-メトキシベンジル) - 2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル] - 4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン

(B) で得られた 4-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] - 2-ビリジンアミンを実施例 59 (A) と同様に処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ )、3.00-3.10 (1H, m)、3.26-3.35 (2H, m)、3.35-3.43 (2H, m)、3.79 (3H, s)、5.80 (2H, s)、6.73 (1H, d,  $J=1.0\text{ Hz}$ )、6.88 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ )、7.14 (1H, dd,  $J=7.3, 1.8\text{ Hz}$ )、7.41 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ )、7.57 (1H, s)、8.11 (1H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ )、9.18 (1H, s)。

(D) 8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] - 3-(2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル) - 4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン

(C) で得られた 8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] - 3-[2-(4-メトキシベンジル) - 2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル] - 4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オンを実施例 59 (B) と同様に処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.20 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 2.92–3.02 (1H, m), 3.30 (2H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.43 (2H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.08 (1H, d,  $J=0.7\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, dd,  $J=6.9, 0.7\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, s), 9.05–9.20 (2H, m).

EI-MS;  $m/z$ : 367 ( $\text{M}^+$ ).

FAB-MS;  $m/z$ : 368 ( $\text{MH}^+$ ).

実施例62: 8-[3-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)プロピル]-3-(2H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン

(A) メチル 4-2-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-ビリジルブタノエート

*tert*-ブチル *N*-(4-メチル-2-ビリジル)カルバメート (2.04 g, 9.80 mmol) を THF (50 ml) に溶解し、窒素気流下  $-78^\circ\text{C}$  にて 1.50 規定 *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (16.3 ml, 24.5 mmol) を 5 分間かけて滴下した。室温まで昇温し、30 分間攪拌後、再び  $-78^\circ\text{C}$  に冷却し、メチル 3-プロモプロピオネート (3.21 ml, 29.4 mmol) を滴下し、同温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、室温まで昇温後、酢酸エチル抽出、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム  $\rightarrow$  クロロホルム:酢酸エチル) にて精製し、無色油状物と固体の混合物として表題化合物 (1.10 g, 38.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.53 (9H, s), 1.93–2.05 (2H, m), 2.34 (2H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.65 (2H, t,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 3.67 (3H, s), 6.79 (1H, dd,  $J=5.1, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, brs), 8.11 (1H, brs), 8.15 (1H, d,

$J = 5.1 \text{ Hz}$ ).

(B) 4-2-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-ビリジルブタノイックアシッド

(A)で得られたメチル 4-2-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-ビリジルブタノエートを実施例11(B)と同様に処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.54 (9H, s), 1.97-2.06 (2H, m), 2.39 (2H, t,  $J=7.1 \text{ Hz}$ ), 2.70 (2H, t,  $J=7.6 \text{ Hz}$ ), 6.82 (1H, dd,  $J=5.4, 1.5 \text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, brs), 8.00 (1H, d,  $J=5.4 \text{ Hz}$ ), 8.32 (1H, brs).

(C) *tert*-ブチル *N*-[4-(4-アミノ-4-オキソブチル)-2-ビリジル]カルバメート

(B)で得られた4-2-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-ビリジルブタノイックアシッド (0.38 g, 1.36 mmol)をTHF (20 ml)に溶解し、トリエチルアミン (189.1  $\mu\text{l}$ , 1.36 mmol)を滴下し、氷冷下エチル クロロホルメート (129.6  $\mu\text{l}$ , 1.36 mmol)を滴下し、同温で15分間攪拌した。濃アンモニア水 (28%, 10 ml)のTHF (10 ml)溶液を滴下し、同温で15分間攪拌した。THFを溜去後、残渣に少量の水を加え、クロロホルム抽出、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を溜去して、無色固体として表題化合物 (0.46 g、定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.53 (9H, s), 1.97-2.07 (2H, m), 2.23 (2H, t,  $J=7.5 \text{ Hz}$ ), 2.67 (2H, t,  $J=7.5 \text{ Hz}$ ), 5.31-5.47 (1H, brs), 5.47-5.60 (1H, brs), 6.81 (1H, d,  $J=5.1 \text{ Hz}$ ), 7.78 (1H, brs), 7.

8.0 (1H, brs), 8.14 (1H, d,  $J=5.1$  Hz).

(D) *tert*-ブチル *N*-[4-(4-アミノ-4-チオキソブチル)-2-ピリジル]カルバメート

(C) で得られた *tert*-ブチル *N*-[4-(4-アミノ-4-チオキソブチル)-2-ピリジル]カルバメートを実施例 11 (D) と同様に処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.52 (9H, s), 2.13–2.22 (2H, m), 2.62 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.69 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 6.82 (1H, d,  $J=5.1$  Hz), 6.25–7.47 (3H, m), 7.72 (1H, brs), 8.13 (1H, d,  $J=5.1$  Hz).

(E) *tert*-ブチル *N*-4-[3-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)プロピル]-2-ピリジルカルバメート

(D) で得られた *tert*-ブチル *N*-[4-(4-アミノ-4-チオキソブチル)-2-ピリジル]カルバメート (0.36 g, 1.22 mmol) をエタノール (10 ml) に懸濁し、1-ブロモ-3-メチル-2-ブタノン (0.20 g, 1.22 mmol) を加え、1時間加熱還流した。溶媒を溜去後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルム抽出、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去して、淡黄色油状物として、表題化合物 (0.40 g, 90.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (6H, d,  $J=6.9$  Hz), 1.54 (9H, s), 2.08–2.20 (2H, m), 2.71 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 3.01 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 3.02–3.12 (1H, m), 6.71 (1H, d,  $J=1.0$  Hz), 6.80 (1H, dd,  $J=5.1, 1.2$  Hz), 7.85 (1H, brs), 8.19 (1H, d,  $J=5.1$  Hz), 8.89 (1H, brs).

(F) 4-[3-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) プロピル]-2-ビリジンアミン

(E)で得られた *tert*-ブチル N-4-[3-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) プロピル]-2-ビリジルカルバメートを実施例 2 (C)と同様に処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 2.03-2.18 (2H, m), 2.60 (2H, t,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 3.00 (2H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 3.00-3.12 (1H, m), 4.41 (2H, brs), 6.35 (1H, s), 6.51 (1H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 6.72 (1H, brs), 7.95 (1H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ).

(G) 8-[3-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) プロピル]-3-[2-(4-メトキシベンジル)-2*H*-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ビリミジン-4-オン

(F)で得られた4-[3-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) プロピル]-2-ビリジンアミンを実施例 59 (A)と同様に処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (6H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.20-2.30 (2H, m), 2.91 (2H, t,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 2.98-3.08 (1H, m), 3.09 (2H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 3.79 (3H, s), 5.81 (2H, s), 6.74 (1H, s), 6.89 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, dd,  $J=7.1, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.42 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, brs), 9.20 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 9.20 (1H, s).

(H) 8-[3-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) プロピル]

ル] - 3 - (2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル) - 4H-ピリド  
[1, 2-a] ピリミジン-4-オン

(G) で得られた 8 - [3 - (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) プロピル] - 3 - [2 - (4-メトキシベンジル) - 2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル] - 4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オンを実施例 59 (B) と同様に処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.22 (6H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.10-2.20 (2H, m), 2.90-3.08 (5H, m), 7.08 (1H, s), 7.51 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, brs), 9.08 (1H, s), 9.08-9.17 (1H, m).

EI-MS;  $m/z$ : 381 ( $\text{M}^+$ ).

FAB-MS;  $m/z$ : 382 ( $\text{MH}^+$ ).

実施例 63: 8 - [(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) カルボニル] - 3 - (2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル) - 4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン

(A) エチル 2 - (2 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 4-ビリジリアセテート

tert-ブチル N - (4-メチル-2-ビリジル) カルバメート (3.08 g, 14.8 mmol) を THF (80 mL) に溶解、アルゴン雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$  にて n-ブチルリチウム (1.5 M ヘキサン溶液、20 mL) を滴下した後、反応液を室温まで昇温し、30 分間室温にて攪拌した。再び  $-78^\circ\text{C}$  に冷却し、クロロ蟻酸エチル (1.42 mL) の THF (10 mL) 溶液を滴下し、同温にて 1 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチル-飽和食塩水に反応液を分配した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒留去後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製し、白色粉末として表題化合物 (2.6 g, 63%) を得た。



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.27 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.54 (9H, s), 3.61 (2H, s), 4.17 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 6.91 (1H, dd,  $J=5.1, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, s), 8.22 (1H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 8.49 (1H, brs).

(B) *tert*-ブチル *N*-(4-(2-アミノ-2-オキソエチル)-2-ビリジル)カルバメート

(A) で得られたエチル 2-(2-(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-ビリジルアセテート (550 mg、1.96 mmol) を THF (5 mL) に溶解し、28%アンモニア水 (10 mL) を加え、室温にて6日攪拌した。析出物を濾取、乾燥し、表題化合物 (130 mg) を得た。また、濾液をクロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、250 mg の表題化合物を得た。(合計収量 350 mg、71%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.53 (9H, s), 3.57 (2H, s), 6.94 (1H, dd,  $J=5.1, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, s), 7.90 (1H, s), 8.21 (1H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ).

(C) *tert*-ブチル *N*-[4-(2-アミノ-2-チオキソエチル)-2-ビリジル]カルバメート

(B) で得られた *tert*-ブチル *N*-(4-(2-アミノ-2-オキソエチル)-2-ビリジル)カルバメートを実施例 11 (D) と同様に処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.54 (9H, s), 3.38-3.11 (2H, m), 3.99 (2H, s), 7.10 (1H, dd,  $J=5.1, 0.7\text{ Hz}$ ), 7.32 (1H, brs), 7.83 (1H, brs), 8.15 (1H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ).

(D) (2-アミノ-4-ピリジル) (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メタノン

(C) で得られた *tert*-ブチル *N*-[4-(2-アミノ-2-チオキソエチル)-2-ピリジル] カルバメート (0.37 g, 1.38 mmol) をエタノール (10 ml) に懸濁し、1-ブロモ-3-メチル-2-ブタノン (0.23 g, 1.38 mmol) を加え、1時間加熱還流した。TLC上、原料が残存していたため、1-ブロモ-3-メチル-2-ブタノン (0.23 g, 1.38 mmol) を追加し、更に1時間加熱還流した。溶媒を溜去後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルム抽出、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去した。残渣をプレパラティブTLC (クロロホルム:メタノール=30:1, v/v) にて精製し、淡橙色油状物として、*tert*-ブチル *N*-4-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) カルボニル]-2-ピリジルカルバメート (94.8 mg) および淡橙色油状物として、表題化合物 (71.9 mg, 21.0%) を得た。*tert*-ブチル *N*-4-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) カルボニル]-2-ピリジルカルバメート (94.8 mg) は塩化メチレン (2 ml) に溶解し、氷冷下トリフルオロ酢酸 (2 ml) を滴下し室温で1時間攪拌した。溶媒を溜去後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム抽出、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去して、表題化合物 (68.8 mg) を得た。(合計収量、140.7 mg, 41.1%)  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.37 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.17-3.28 (1H, m), 4.74 (2H, brs), 7.33 (1H, d,  $J=0.7\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, brs), 7.60 (1H, dd,  $J=5.3, 1.3\text{ Hz}$ ), 8.25 (1H, dd,  $J=5.3, 0.6\text{ Hz}$ ).

(E) 8-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) カルボニル]-3-[2-(4-メトキシベンジル)-2*H*-1, 2, 3, 4-テトラゾール

-5-イル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン

(D) で得られた(2-アミノ-4-ピリジル)(4-イソプロビル-1, 3-チアゾール-2-イル)メタノンを実施例59(A)と同様に処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41 (6H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.24-3.32 (1H, m), 3.80 (3H, s), 5.84 (2H, s), 6.90 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.43 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, s), 8.06 (1H, dd,  $J=7.6, 1.7\text{ Hz}$ ), 9.17 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 9.34 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 9.34 (1H, s).

(F) 8-[(4-イソプロビル-1, 3-チアゾール-2-イル)カルボニル]-3-(2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン

(E) で得られた8-[(4-イソプロビル-1, 3-チアゾール-2-イル)カルボニル]-3-[2-(4-メトキシベンジル)-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オンを実施例59(B)と同様に処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.36 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.20-3.30 (1H, m), 7.89-7.96 (1H, m), 8.03 (1H, s), 8.98-9.02 (1H, m), 9.02-9.11 (1H, m), 9.17-9.23 (1H, m).

EI-MS;  $m/z$ : 367 ( $\text{M}^+$ ).

実施例64: 8-2-[4-(*tert*-ブチル)-1, 3-チアゾール-2-イル]エチル-3-(2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン

(A) *tert*-ブチル *N*-(4-2-[4-(*tert*-ブチル)-1,3-チアゾール-2-イル]エチル-2-ピリジル)カルバメート

*tert*-ブチル *N*-(4-メチル-2-ピリジル)カルバメート (1.74 g, 8.35 mmol) を THF (50 ml) に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  にて 1.63 規定 *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (12.8 ml, 20.9 mmol) を 10 分間かけて滴下した。室温まで昇温し、30 分間攪拌後、再び  $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却し、2-(プロモメチル)-4-(*tert*-ブチル)-1,3-チアゾール (2.94 g, 12.6 mmol) の THF (10 ml) 溶液を 10 分間かけて滴下し、同温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、室温まで昇温後、酢酸エチル抽出、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)にて精製し、淡黄色固体として表題化合物 (1.90 g, 62.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (9H, s), 1.53 (9H, s), 3.10 (2H, t,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 3.30 (2H, t,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 6.71 (1H, d,  $J=0.5\text{ Hz}$ ), 6.80 (1H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, brs), 8.12 (1H, brs), 8.14 (1H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ).

(B) 4-2-[4-(*tert*-ブチル)-1,3-チアゾール-2-イル]エチル-2-ピリジニアミン

(A) で得られた *tert*-ブチル *N*-(4-2-[4-(*tert*-ブチル)-1,3-チアゾール-2-イル]エチル-2-ピリジル)カルバメートを実施例 22 (C) と同様に処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (9H, s), 2.98 (2H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 3.26 (2H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 4.47 (2H, brs), 6.36 (1H, s), 6.51 (1H, dd,  $J=5.1, 0.5\text{ Hz}$ ), 6.72 (1H, s), 7.95 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ).

(C) 8-2-[4-(*tert*-ブチル)-1,3-チアゾール-2-イル]  
エチル-3-[2-(4-メトキシベンジル)-2*H*-1,2,3,4-テトラ  
ゾール-5-イル]-4*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-4-オン

(B) で得られた 4-2-[4-(*tert*-ブチル)-1,3-チアゾール-  
2-イル]エチル-2-ピリジンアミンを実施例 59 (A) と同様に処理し、  
表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (9H, s), 3.32 (2H, t,  $J$   
=7.1 Hz), 3.41 (2H, t,  $J$ =7.1 Hz), 3.78 (3H, s),  
5.80 (2H, s), 6.73 (1H, s), 6.88 (2H, d,  $J$ =8.7  
Hz), 7.15 (1H, dd,  $J$ =7.3, 1.7 Hz), 7.41 (2H, d,  
 $J$ =8.7 Hz), 7.58 (1H, brs), 9.16 (1H, d,  $J$ =7.3  
Hz), 9.18 (1H, s).

(D) 8-2-[4-(*tert*-ブチル)-1,3-チアゾール-2-イル]  
エチル-3-(2*H*-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)-4*H*-ピリ  
ド[1,2-*a*]ピリミジン-4-オン

(C) で得られた 8-2-[4-(*tert*-ブチル)-1,3-チアゾール-  
2-イル]エチル-3-[2-(4-メトキシベンジル)-2*H*-1,2,3,  
4-テトラゾール-5-イル]-4*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-4-  
オンを実施例 59 (B) と同様に処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.23 (9H, s), 3.30 (2H, t,  
 $J$ =7.1 Hz), 3.43 (2H, t,  $J$ =7.1 Hz), 7.07 (1H, s),  
7.54 (1H, d,  $J$ =6.9 Hz), 7.73 (1H, brs), 9.04 (1  
H, s), 9.09 (1H, brd,  $J$ =5.4 Hz).

EI-MS;  $m/z$ : 381 ( $M^+$ ).

FAB-MS;  $m/z$ : 382 ( $MH^+$ ).

実施例 65: (E)-3-(2-ヒドロキシ-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン-3-イル)-2-プロベノイックアシッド

(A) 2-ヒドロキシ-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン

4-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-2-アミノピリジン (1.15 g, 4.65 mmol) とジ(2, 4, 6-トリクロロフェニル) マロネート (2.2 g, 4.75 mmol) をキシレン (6 mL) 中で 1 時間加熱還流後、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、20:1、v/v) で精製し、白色粉末として表題化合物 (900 mg, 61%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.29 (6H, d, J=6.9 Hz), 3.06 (1H, m), 3.34 (2H, m), 3.39 (2H, m), 5.33 (1H, s), 6.73 (1H, s), 7.09 (1H, dd, J=7.1, 1.7 Hz), 7.38 (1H, s), 9.01 (1H, d, J=7.1 Hz).

(B) tert-ブチル (E)-3-(2-ヒドロキシ-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン-3-イル)-2-プロベノエート

オキザリルクロリド (100 μL) を塩化メチレン (5 mL) に溶解し、氷冷下、DMF (155 μL) を加え、15 分間攪拌した。(A) で得られた 2-ヒドロキシ-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン (95 mg, 0.30 mmol) を粉末のまま加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和し、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾

燥後、溶媒を減圧留去し、残留物を分取用薄層クロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール、93:7、v/v）で精製し、2-ヒドロキシ-8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン-3-カルボアルデヒド（76mg）を得た。これに（tert-ブトキシカルボニルメチレン）トリフェニルフォスフォラン（255mg）、THF（5mL）を加え、60℃で10時間加熱攪拌した。溶媒を減圧留去後、残留物を分取用薄層クロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール、9:1、v/v）で精製し、黄色油状物（64mg、50%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.28 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.51 (9H, s), 3.05 (1H, m), 3.22 (2H, m), 3.42 (2H, m), 6.81 (1H, s), 6.97 (1H, d, J=15.9 Hz), 7.23 (1H, s), 7.27 (1H, dd, J=7.1, 1.7 Hz), 7.95 (1H, d, J=15.9 Hz), 9.01 (1H, d, J=7.1 Hz).

(C) (E)-3-(2-ヒドロキシ-8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン-3-イル)-2-プロペノイックアシッド

(B)で得られたtert-ブチル (E)-3-(2-ヒドロキシ-8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン-3-イル)-2-プロペノエート（30mg、0.068mmol）をトリフルオロ酢酸（1mL）に溶解し、20分間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残留物を分取用薄層クロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール、9:1、v/v）で精製し、黄色粉末として表題化合物（10mg、38%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.28 (6H, d, J=6.8 Hz), 3.06 (1H, m), 3.33 (2H, m), 3.41 (2H, m), 6.

8.2 (1H, s), 7.03 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 7.23 (2H, m) 8.06 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 9.01 (1H, d,  $J=7.1$  Hz).

実施例66: 2-ヒドロキシ-8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-3-[(1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イルイミノ)メチル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン

実施例65(B)で得た2-ヒドロキシ-8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン-3-カルボアルデヒド(50mg)、5-アミノテトラゾール(50mg)をメタノール(10mL)に懸濁し、9時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、残留物を分取用薄層クロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール、9:1、v/v)で精製し、黄色粉末として表題化合物(40mg、67%、E, Z混合物)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.29 (6H, m), 3.08 (1H, m), 3.13 (2H, m), 3.35 (2H, m), 3.85 (1H, s), 6.79 (1H, s), 6.92 (1H, m), 8.1-8.4 (total 2H, m), 8.96, 9.18 (total 1H, each s).

実施例67: 2-ヒドロキシ-8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-3-[(1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イルイミノ)メチル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン

(A) (E)-3-(2-ヒドロキシ-8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン-3-イル)-2-プロペンニトリル



実施例 65 (B) で得た 2-ヒドロキシ-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン-3-カルボアルデヒド (500 mg, 1.46 mmol)、シアノメチルトリフェニルフォスフォラン (660 mg) を THF (15 mL) に溶解し、30 分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物に塩化メチレン、エーテルを加え、析出固体を濾取、乾燥し、表題化合物 (255 mg, 48%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.28 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.06 (1H, m), 3.32 (2H, m), 3.41 (2H, m), 6.61 (1H, d,  $J=16.4\text{ Hz}$ ), 6.82 (1H, d,  $J=1.0\text{ Hz}$ ), 7.22 (2H, m), 7.71 (1H, d,  $J=16.4\text{ Hz}$ ), 9.00 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ).

(B) 2-ヒドロキシ-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-3-[(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イルイミノ)メチル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン

塩化アルミニウム (112 mg, 0.842 mmol) を DMF (3 mL) に懸濁し、アジ化ナトリウム (180 mg, 2.77 mmol) を加え 10 分間攪拌した。(A) で得た (E)-3-(2-ヒドロキシ-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン-3-イル)-2-プロペンニトリル (100 mg, 0.273 mmol) を加え、100°C で 2 日間攪拌した。氷、1M 塩酸を加え均一溶液とした後、飽和重曹水で pH を 4-5 に調整し、析出物を濾取した。これを分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール-水、8:3:1 v/v, 下層溶液) で精製し、黄色粉末として表題化合物 (18 mg, 16%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.20 (6H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 3.

0-3.3 (5H, m), 7.09 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.26 (1H, m), 7.74 (2H, s), 8.88 (1H, d,  $J=5.9$  Hz).

実施例68: *N*-(1*H*-1, 2, 3, 4, -テトラゾール-5-イル)-1-エチル-7-[(*E*)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

(A) ジエチル 2-{エチル-3-[(*E*)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル] アニリノメチレン} マロネート  
*N*-エチル-3-[(*E*)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル] アニリン (297.4 mg, 1.09 mmol) および  
 ジエチル エトキシメチレンマロネート (0.230 ml, 1.14 mmol)  
 のトルエン溶液 (5 ml) を、14時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた  
 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=85:  
 15→1:1) にて精製し、標記化合物 (448.3 mg, 92.8%) を黄色  
 油状物として得た。

(B) エチル 1-エチル-5-[(*E*)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシレート (異性体A) およびエチル 1-エチル-7-[(*E*)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシレート (異性体B)

ジエチル 2-{エチル-3-[(*E*)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル] アニリノメチレン} マロネート (448.3 mg, 1.01 mmol) にピロリン酸 (3 ml) を加え、110℃にて45分間加熱攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出。有機層を水ならびに飽和食塩水にて洗浄。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られ

た残留物をPTLC (クロロホルム：メタノール=97：3) にて精製し、異性体A (148.0mg、36.8%) を無色固形物として得た。次いで異性体B (189.4mg、47.2%) を無色固形物として得た。

#### 異性体A

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (6H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ )、1.40 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ )、1.53 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ )、3.11 (1H, dq,  $J=6.8\text{Hz}$ )、4.24 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ )、4.38 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ )、6.80 (1H, s)、7.03 (1H, d,  $J=16.1\text{Hz}$ )、7.42 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )、7.49 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ )、7.62 (1H, t,  $J=8.5\text{Hz}$ )、8.42 (1H, s)、8.81 (1H, d,  $J=16.1\text{Hz}$ )。

#### 異性体B

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35 (6H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ )、1.42 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ )、1.58 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ )、3.15 (1H, dq,  $J=6.8\text{Hz}$ )、4.28 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ )、4.40 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ )、6.90 (1H, s)、7.45 (2H, br s)、7.51 (1H, br s)、7.03 (1H, d,  $J=16.1\text{Hz}$ )、7.42 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )、7.59 (1H, dd,  $J=8.5$ 、 $1.5\text{Hz}$ )、8.49 (1H, s)、8.51 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )。

(C) 1-エチル-7-[(*E*)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸

エチル 1-エチル-7-[(*E*)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシレート (186.8mg、0.47mmol) のメタノール (1.5ml) -テトラヒドロフラン (1.5ml) -水 (1.5ml) 混合溶液に、

1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.707 ml、0.71 mmol) を加え、室温にて6.5時間攪拌した。溶媒を留去後水を加え、1規定塩酸 (0.707 ml) を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥して標記化合物 (137.8 mg、79.4%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.29 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ )、1.62 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ )、3.09 (1H, dq,  $J=6.8\text{ Hz}$ )、4.66 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ )、7.36 (1H, s)、7.70 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ )、7.88 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ )、8.05 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ )、8.30 (1H, s)、8.35 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ )、9.06 (1H, s)。

(D) *N*-(1*H*-1, 2, 3, 4, -テトラゾール-5-イル)-1-エチル-7-[(*E*)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

1-エチル-7-[(*E*)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸 (39.6 mg、0.11 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (2 ml) に、氷冷下エチルクロロホルメート (15.3  $\mu\text{l}$ 、0.16 mmol) およびトリエチルアミン (22.5  $\mu\text{l}$ 、0.16 mmol) を加え、同温にて3時間攪拌した。次いで5-アミノテトラゾール (13.7 mg、0.16 mmol) およびトリエチルアミン (44.9  $\mu\text{l}$ 、0.32 mmol) を加え、室温にて一晩攪拌した。溶媒留去後、水を加え析出した固形物を濾取。クロロホルムにて十分に洗浄、乾燥して、標記化合物 (14.6 mg、31.2%) を淡黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.29 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ )、1.48 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ )、3.09 (1H, dq,  $J=6.8\text{ Hz}$ )、4.65-4.75 (2H, m)、7.35 (1H, s)、7.70 (1H, d,

$J = 16.4 \text{ Hz}$ )、 $7.86 (1\text{H}, d, J = 16.4 \text{ Hz})$ 、 $8.02 (1\text{H}, d, J = 8.3 \text{ Hz})$ 、 $8.27 (1\text{H}, s)$ 、 $8.40 (1\text{H}, d, J = 8.3 \text{ Hz})$ 、 $9.08 (1\text{H}, s)$ 。

FAB-MS;  $m/z$ : 436 ( $\text{MH}^+$ )

実施例 69: 1-エチル-7-[(*E*)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-3-(1*H*-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)-1,4-ジヒドロ-4-キノリノン

(A) 1-エチル-5-[(*E*)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミド (異性体 A) および 1-エチル-7-[(*E*)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミド (異性体 B)

*N*-エチル-3-[(*E*)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル] アニリン (203.2 mg、0.75 mmol) および エチル 2-シアノ-3-エトキシ-2-プロペノエート (合計 252.4 mg、1.49 mmol) のトルエン溶液 (5 ml) を長時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた残留物にピロリン酸 (3 ml) を加え、 $110^\circ\text{C}$  にて 1 時間加熱攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出。有機層を水ならびに飽和食塩水にて洗浄。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム→クロロホルム:メタノール=99:1) にて精製し、異性体 A (41.1 mg、15.1%) を無色固形物として得た。次いで異性体 A と B の混合物 (22.1 mg、8.1%) を得た。さらに異性体 B (65.3 mg、23.8%) を無色固形物として得た。

異性体 A

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (6H, d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ )、1.56 (3H, t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ )、3.13 (1H, dq,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ )、4.

3.2 (2H, q, 7.3 Hz)、5.77 (1H, br s)、6.83 (1H, s)、7.08 (1H, d,  $J=15.9$  Hz)、7.51 (1H, d,  $J=8.5$  Hz)、7.56 (1H, d,  $J=7.3$  Hz)、7.70 (1H, m)、8.76 (1H, d,  $J=15.9$  Hz)、8.78 (1H, s)、9.76 (1H, br s).

FAB-MS;  $m/z$ : 368 ( $MH^+$ )

#### 異性体B

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.36 (6H, d,  $J=6.8$  Hz)、1.60 (3H, t,  $J=7.3$  Hz)、3.15 (1H, dq,  $J=6.8$  Hz)、4.35 (2H, q, 7.3 Hz)、5.75 (1H, br s)、6.92 (1H, s)、7.49 (2H, s)、7.59 (1H, s)、7.67 (1H, dd,  $J=8.5$ 、 $1.1$  Hz)、8.52 (1H, d,  $J=8.5$  Hz)、8.80 (1H, s)、9.74 (1H, br s).

FAB-MS;  $m/z$ : 368 ( $MH^+$ )

(B) 1-エチル-7-[(*E*)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボニトリル

ジメチルホルムアミド (24.3  $\mu$ l、0.32 mmol) のアセトニトリル溶液 (1 ml) に、氷冷下オキサリルクロリド (25.6  $\mu$ l、0.30 mmol) を加え、同温にて10分間攪拌した後、1-エチル-7-[(*E*)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミド (72.0 mg、0.20 mmol) のアセトニトリル溶液 (1 ml) を加え、同温にて10分間攪拌した。これにピリジン (47.5  $\mu$ l、0.60 mmol) を加え、同温にて15分間攪拌した。さらにピリジン (23.7  $\mu$ l、0.30 mmol) を加え、室温にて30分間攪拌した。0℃にてあらかじめ調整したジメチルホルムアミド (18.

2  $\mu$ l、0.24 mmol) およびオキサリルクロリド (18.8  $\mu$ l、0.22 mmol) のアセトニトリル溶液 (1 ml) を加えた後、ビリジン (34.9  $\mu$ l、0.44 mmol) を加え、室温にて20分間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物に酢酸エチルを加え、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水にて順次洗浄。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム $\rightarrow$ クロロホルム:メタノール=99.5:0.5) にて精製し、標記化合物 (61.5 mg、89.8%) を淡黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.36 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ )、1.55–6.5 (3H, m), 3.15 (1H, dq,  $J=6.8\text{ Hz}$ )、4.25–4.35 (2H, m)、6.93 (1H, s)、7.47 (2H, s)、7.55 (1H, s)、7.66 (1H, dd,  $J=8.5$ 、1.2 Hz)、8.05 (1H, s)、8.45 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ )。

FAB-MS;  $m/z$ : 350 ( $\text{MH}^+$ )

(C) 1-エチル-7-[(*E*)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-3-(1*H*-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)-1,4-ジヒドロ-4-キノリノン

塩化アルミニウム (33.7 mg、0.24 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (1 ml) に、氷冷下アジ化ナトリウム (54.7 mg、0.84 mmol) を加え、室温にて15分間攪拌した。次いで、1-エチル-7-[(*E*)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボニトリル (29.4 mg、0.08 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (1 ml) を加え、85–90°Cにて2日間攪拌した。氷水-1規定塩酸 (0.5 ml) に反応液を注ぎ、1規定塩酸 (0.5 ml) を徐々に加え、室温にて30分間攪拌した。析出物を濾取、水および少量のエタノールで洗浄後に乾燥し、標記化合物 (14.4 mg、43.

6%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.29 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ )、1.46 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ )、3.08 (1H, m)、4.55–4.65 (2H, m)、7.34 (1H, s)、7.69 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ )、7.83 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ )、7.96 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ )、8.21 (1H, s)、8.35 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ )、9.11 (1H, s)。

FAB-MS;  $m/z$ : 393 ( $\text{MH}^+$ )

実施例 70: 1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ] -3-(1*H*-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル) -1, 4-ジヒドロ-4-キノリノン

(A) 1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸 (100.3 mg、0.38 mmol) のジメチルホルムアミド懸濁液 (2 ml) に、窒素気流下  $0^\circ\text{C}$  にてエチルクロロホルメート (54.0  $\mu\text{l}$ 、0.57 mmol) およびトリエチルアミン (79.1  $\mu\text{l}$ 、0.57 mmol) を加え、同温にて1時間、室温にて30分間、さらに  $0^\circ\text{C}$  にて30分間攪拌した後、アンモニア水 (70  $\mu\text{l}$ ) を加え一晩攪拌した。酢酸エチルを加え、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水にて順次洗浄。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して標記化合物 (99.2 mg、99.3%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.15–1.25 (2H, m)、1.35–1.45 (2H, m)、3.45–3.55 (1H, m)、5.72 (1H, br s)、7.81 (1H, dd,  $J=11.2, 6.3\text{ Hz}$ )、8.28 (1H, dd,  $J=10.3, 8.8\text{ Hz}$ )、8.89 (1H, s)、9.52 (1H, br s)。



(B) 1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボニトリル

ジメチルホルムアミド (61.9  $\mu$ l, 0.79 mmol) のアセトニトリル溶液 (1 ml) に、氷冷下オキサリルクロリド (63.4  $\mu$ l, 0.72 mmol) を加え、同温にて15分間攪拌した後、1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミド (96.0 mg, 0.36 mmol) のアセトニトリル懸濁液 (2 ml) を加え、同温にて5分間攪拌した。これにピリジン (0.118 ml, 1.44 mmol) を加え、同温にて10分間、室温にて20分間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物に酢酸エチルを加え、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水にて順次洗浄。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して標記化合物 (71.0 mg, 79.4%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.10–1.20 (2H, m)、1.35–1.45 (2H, m)、3.45–3.55 (1H, m)、7.78 (1H, dd,  $J=11.2, 6.3\text{ Hz}$ )、8.16 (1H, s)、8.20 (1H, dd,  $J=10.0, 8.8\text{ Hz}$ )。

(C) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボニトリル

水素化ナトリウム (13.4 mg, 0.34 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (3 ml) に、窒素気流下室温にて18-クラウン-6 (81.2 mg, 0.31 mmol) および4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イルメタノール (43.9 mg, 0.28 mmol) を加え、同温にて15分間攪拌した。反応液に1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボニトリル (68.8 mg, 0.28 mmol) の

ジメチルホルムアミド溶液 (3 ml) を加え、同温にて 1.5 時間攪拌した。酢酸エチル、1 規定塩酸 (0.335 ml) および水を加え、分配。酢酸エチル層を水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥。溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム→クロロホルム:メタノール=99:1) にて精製し、標記化合物 (77.6 mg、72.4%) を淡黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.05–1.10 (2H, m)、1.31 (6H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ )、1.35–1.45 (2H, m)、3.05–3.15 (1H, m)、3.35–3.45 (1H, m)、5.59 (2H, s)、6.98 (1H, s)、7.63 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ )、8.07 (1H, d,  $J=10.5\text{ Hz}$ )、8.08 (1H, s)。

(D) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-[(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ]-3-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)-1,4-ジヒドロ-4-キノリノン

塩化アルミニウム (41.0 mg、0.30 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (2 ml) に、氷冷下アジ化ナトリウム (66.6 mg、1.02 mmol) を加え、室温にて 20 分間攪拌した。次いで、1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-[(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボニトリル (39.3 mg、0.10 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (2 ml) を加え、85–90°C にて 1 日間攪拌した。氷水-1 規定塩酸 (1.1 ml) に反応液を注ぎ、室温にて 30 分間攪拌した。析出物を濾取、水および少量のエタノールで洗浄後に乾燥し、標記化合物 (13.2 mg) を無色固形物として得た。さらに母液を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液にて pH 4 とし、析出物を濾取、水および少量のエタノールで洗浄後に乾燥し、標記化合物 (15.9 mg、合計 66.6%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.10–1.20 (2H, m)、1.26 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ )、1.30–1.40 (2H, m)、3.00–3.15 (1H, m)、3.65–3.75 (1H, m)、5.77 (2H, s)、7.39 (1H, s)、7.92 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ )、8.03 (1H, d,  $J=11.2\text{ Hz}$ )、8.79 (1H, s).

FAB-MS;  $m/z$ : 427 ( $\text{MH}^+$ )

実施例 71: 1-エチル-6-フルオロ-7-[(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-シンノリンカルボキシリックアシッド

(A) ジメチル 2-[(3,4-ジフルオロフェニル)ヒドラゾノ]マロネート  
3,4-ジフルオロアニリン (5.00 g, 38.7 mmol) を 10% 塩酸 (15 ml) に溶解し、 $0^\circ\text{C}$  にて亜硝酸ナトリウム (2.81 g, 40.7 mmol) の水溶液 (10 ml) をゆっくりと滴下し、その後 30 分攪拌した。不溶物を濾別して得られた溶液を予め冷却しておいたマロン酸ジメチル (8.84 g, 77.5 mmol)、酢酸ナトリウム (11.4 g, 139 mmol) エタノール (100 ml) 水 (20 ml) の反応容器にゆっくりと滴下し、 $0^\circ\text{C}$  にて一晩攪拌した。析出している結晶を濾取し、クロロホルムに溶解し、水洗した。クロロホルム層を乾燥後、溶媒を留去し、黄色固体として表題化合物を (9.18 g, 87%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.88 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.98 (1H, m), 7.16 (1H, m), 7.29 (1H, m), 12.8 (1H, br s).

(B) ジメチル 2-[(3,4-ジフルオロフェニル)-2-エチルヒドラゾノ]マロネート

(A) で得られたジメチル 2-[(3,4-ジフルオロフェニル)ヒドラゾノ]

マロネート (7.18 g, 26.4 mmol) を DMF (140 ml) に溶解し、氷冷アルゴン雰囲気下、95%水素化ナトリウム (800 mg, 31.7 mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。これを再び氷冷し、ヨウ化エチル (4.24 ml, 52.8 mmol) を加え、室温で1時間攪拌後、75℃にて一晩攪拌した。放冷後、酢酸 (10 ml) を加え、濃縮、得られた残渣をクロロホルムで希釈して飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥した後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、20:1、v/v) にて精製し、表題化合物を (4.86 g, 61%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 3.64 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.85 (m, 2H), 6.99 (1H, m), 7.15–7.19 (2H, m).

(C) メチル 1-エチル-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-シンノリンカルボキシレート

(B) で得られたジメチル 2-[(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-エチルヒドラゾノ] マロネート (4.86 g, 16.2 mmol) にポリリン酸 (100 ml) を加えて110℃にて20時間攪拌した。放冷後、反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を乾燥した後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-酢酸エチル、4:1、v/v) にて精製し、黄色結晶として表題化合物を (959 mg, 21%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.57 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 3.99 (3H, s), 4.48 (q, 2H,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.35 (1H, dd,  $J=10.7, 6.1\text{ Hz}$ ), 8.21 (2H, 1H, dd,  $J=9.3, 8.8\text{ Hz}$ ).

(D) メチル 1-エチル-6-フルオロ-7-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メチル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-シンノ

## リンカルボキシレート

(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メタノール (182 mg、0.60 mmol) を DMF (3 ml) に溶解し、18-クラウン-6 (337 mg、1.28 mmol)、水素化ナトリウム (95%, 32.2 mg、1.28 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下 15 分間攪拌した。(C) で得られたメチル 1-エチル-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-シンノリンカルボキシレート (311 mg、1.16 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した後、反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をプレパラティブ TLC (クロロホルム-酢酸エチル、4:1、v/v) にて精製し、黄色結晶として表題化合物を (380 mg、81%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.51 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.11 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.48 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 5.59 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.26 (1H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=10.5\text{ Hz}$ ).

(E) 1-エチル-6-フルオロ-7-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メチル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-シンノリンカルボキシリックアシッド

(D) で得られたメチル 1-エチル-6-フルオロ-7-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メチル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-シンノリンカルボキシレート (380 mg、0.937 mmol) を酢酸 (5 ml) -塩酸 (5 mL) に溶解し、110°C で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-氷水に分配し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、茶色粉末として表題化合物 (322 mg、88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (6H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.5

7 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.12 (1H, m), 4.73 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 5.72 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.58 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=10.0\text{ Hz}$ ).

実施例72: 1-エチル-6-フルオロ-7-[(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル]-3-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)-1,4-ジヒドロ-4-シンノリノン

(A)  $\text{N}^3$ - (2-シアノエチル)-1-エチル-6-フルオロ-7-[(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-シンノリンカルボキサミド

実施例71の(E)で得られた1-エチル-6-フルオロ-7-[(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-シンノリンカルボキシリクアシッド (322mg, 0.823mmol) をDMF (6ml) に溶解し、氷冷下、クロロギ酸エチル (0.117ml, 1.23mmol)、トリエチルアミン (0.172ml, 1.23mmol) を加え1時間攪拌した。室温に昇温して更に30分攪拌した。再び氷冷し、1時間攪拌した後、シアノエチルアミン (0.273ml, 3.70mmol) を加え、室温にて3日間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、クエン酸水溶液、飽和重曹水、水で洗浄して乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、200:1、v/v) にて精製し、黄色結晶として表題化合物を (276mg, 76%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (6H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.55 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 2.78 (2H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.11 (1H, m), 3.76 (2H, m), 4.64 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 5.62 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.39 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=10.3\text{ Hz}$ ), 10.4 (1H, m).

(B) 2-(5-{1-エチル-6-フルオロ-7-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)メチル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-シンノリニル}-1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)エチルシアナイド

(A) で得られた N<sup>3</sup>-(2-シアノエチル)-1-エチル-6-フルオロ-7-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)メチル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-シンノリンカルボキサミド (276 mg, 0.622 mmol) をアセトニトリル (6 ml) に溶解し、氷冷アルゴン雰囲気下、アジ化ナトリウム (48.5 mg, 0.747 mmol)、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (0.126 ml, 0.747 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。更にアジ化ナトリウム (97 mg)、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (0.252 ml) を加え、一晩攪拌した。更にアジ化ナトリウム (97 mg)、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (0.252 ml) を加え、7時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出後、乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン-アセトン、8:1、v/v) にて精製し、黄色結晶として表題化合物を (134 mg, 46%) 得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.34 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.58 (3H, t, J=7.3 Hz), 3.12 (1H, m), 3.19 (2H, t, J=7.1 Hz), 4.58 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.78 (2H, t, J=7.1 Hz), 5.64 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.43 (1H, d, J=6.6 Hz), 8.07 (1H, d, J=10.3 Hz).

(C) 1-エチル-6-フルオロ-7-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)メチル]-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)-1, 4-ジヒドロ-4-シンノリノン

(B) で得られた 2-(5-{1-エチル-6-フルオロ-7-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)メチル]-4-オキソ-1, 4-ジ

ヒドロ-3-シンノリニル}-1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)  
エチルシアナイド(134mg, 0.286mmol)を塩化メチレンに溶解し、  
DBU(0.107ml, 0.714mmol)を加え、室温にて3時間攪拌し、  
更にDBU(0.107ml, 0.714mmol)を加え、2時間攪拌し、  
再度DBU(0.107ml, 0.714mmol)を加え2時間攪拌した。反  
応液をクロロホルムで希釈して、1規定塩酸、水で洗浄後乾燥した。溶媒を留去  
して得られた残渣をプレパラティブTLC(クロロホルム-メタノール-水、8:  
3:0.5、v/v/v)にて精製し、黄色結晶として表題化合物を(101m  
g、85%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.35 (6H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.5  
7 (3H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.14 (1H, m), 4.72 (2H, m),  
5.67 (2H, s), 7.11 (1H, s), 7.49 (1H, m), 7.59 (1  
H, m).

MS;  $m/z$ : 416 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 試験例1: 多剤耐性緑膿菌に対する抗微生物剤との併用効果

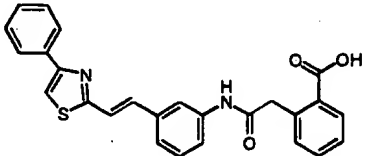
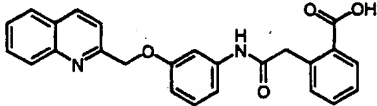
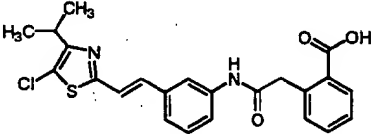
多剤耐性緑膿菌として、薬剤排出ポンプ高発現株である緑膿菌PAM1723  
株を使用した。併用抗菌薬としてキノロン系抗菌薬であるレボフロキサシン(L  
VFX)あるいはモノバクタム系抗生物質であるアズトレオナム(AZT)を供  
試した。

本発明化合物のうち、表1に示す実施例番号に記載した化合物につき、前述抗  
菌薬のPAM1723株に対する最小発育阻止濃度の1/4及び1/8以下の濃度と併  
用した際に、抗菌活性を増強するのに必要な各化合物の最低濃度( $\mu\text{g/ml}$ )を測定  
した。表1中の数値は、最小発育阻止濃度の1/8以下の濃度と併用した際に、  
抗菌活性を増強するのに必要な各化合物の最低濃度( $\mu\text{g/ml}$ )として示した。レボ  
フロキサシンについては7.5時間併用時の効果を、また、アズトレオナムにつ  
いては18時間併用時の効果を示した。培地はミューラーヒントンブロス(MH



B, Difco) を用い、接種菌量は  $1 \times 10^6$  CFU/ml とした。菌の濁度を光学的に経時的に測定し、また、肉眼にて培地の濁りを確認することによりその効果を判定した。表 1 より明らかなように、本発明化合物は、薬剤耐性緑膿菌に対して、主に薬剤排出ポンプによる菌の耐性化を阻止することにより併用効果を発現することより、臨床上での有用性を期待し得る化合物群であると結論された。

表 1

実施例No	MOLSTRUCTURE	LVFX併用	AZT併用
1		$\leq 0.63$	1.25
2		20	5
3		$\leq 2.5$	—

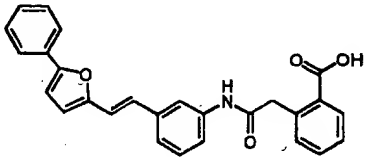
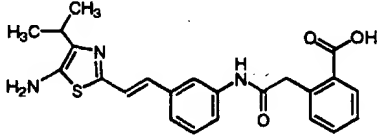
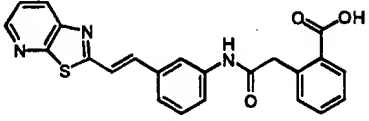
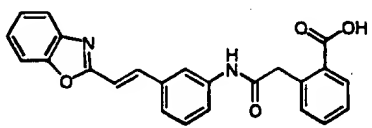
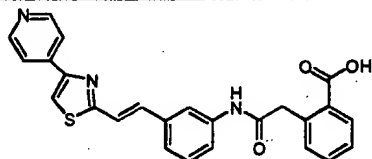
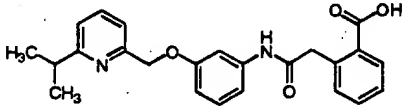
実施例No	MOLSTRUCTURE	LVFX併用	AZT併用
4		10	2.5
5		10	20
6		20	5

表 1 (続き)

実施例No	MOLSTRUCTURE	LVFX併用	AZT併用
7		2.5	5
8		0.63	2.5
9		0.63	2.5

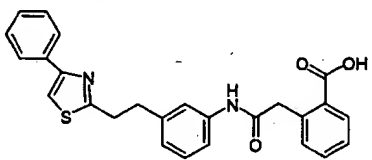
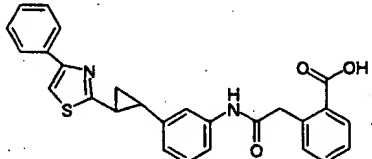
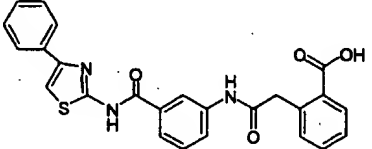
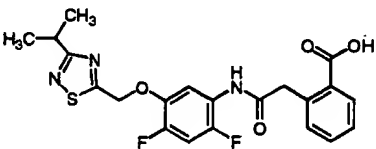
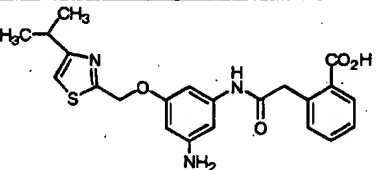
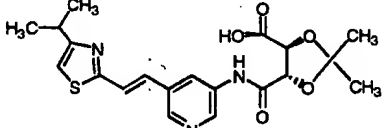
実施例No	MOLSTRUCTURE	LVFX併用	AZT併用
10		20	2.5
11		—	40
12		—	20

表 1 (続き)

実施例No	MOLSTRUCTURE	LVFX併用	AZT併用
13		$\leq 0.63$	1.25
14		10	10
15		20	40

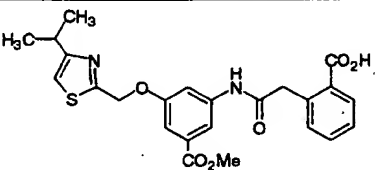
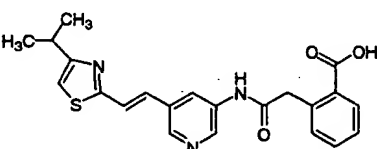
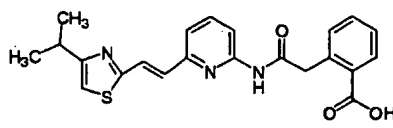
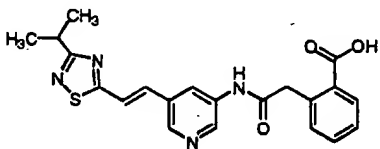
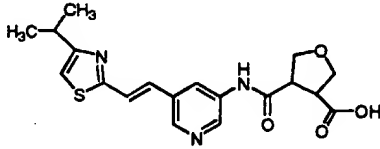
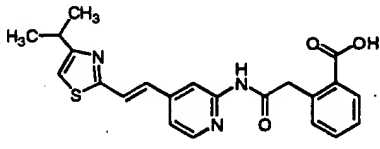
実施例No	MOLSTRUCTURE	LVFX併用	AZT併用
16		—	—
17		0.63	1.25
18		10	20

表 1 (続き)

実施例No	MOLSTRUCTURE	LVFX併用	AZT併用
19		5	5
20		1.25	5
21		$\leq 0.63$	$> 20$

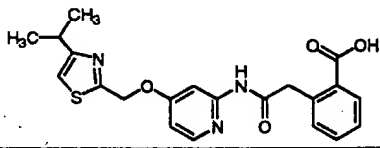
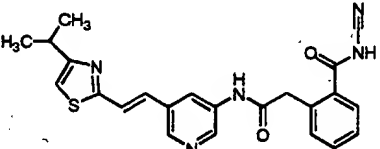
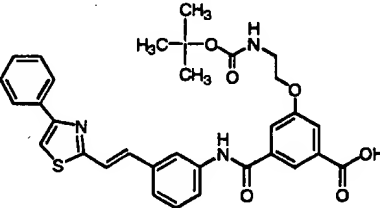
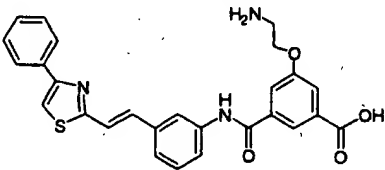
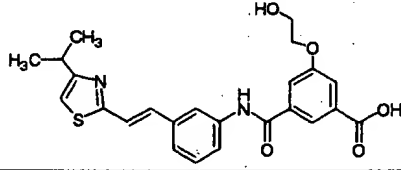
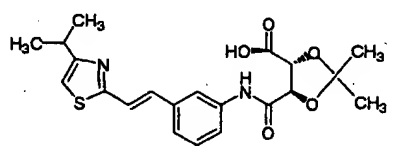
実施例No	MOLSTRUCTURE	LVFX併用	AZT併用
22		0.63	2.5
23		1.25	5
24		$\leq 2.5$	—

表 1 (続き)

実施例No	MOLSTRUCTURE	LVFX併用	AZT併用
25		-	-
26		10	20
27		10	20

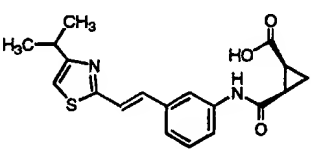
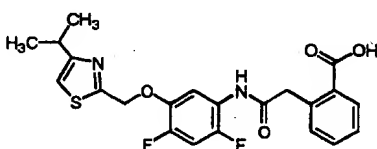
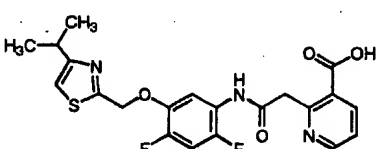
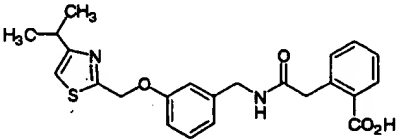
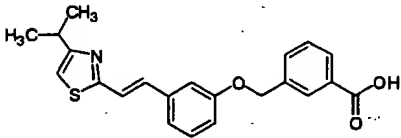
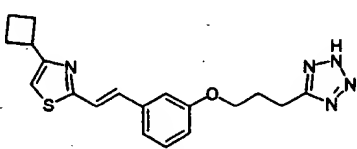
実施例No	MOLSTRUCTURE	LVFX併用	AZT併用
31		40	20
32		<=0.63	1.25
33		10	10

表 1 (続き)

実施例No	MOLSTRUCTURE	LVFX併用	AZT併用
34		1.25	5
35		1.25	2.5
36		1.25	1.25

実施例No	MOLSTRUCTURE	LVFX併用	AZT併用
37		<=0.63	1.25
38		1.25	2.5
39		<=0.63	2.5

表 1 (続き)

実施例No	MOLSTRUCTURE	LVFX併用	AZT併用
40		—	—
41		1.25	2.5
42		5	5

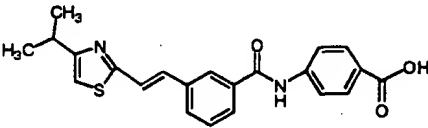
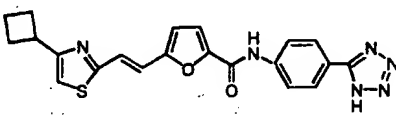
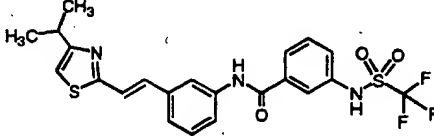
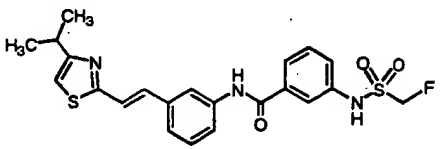
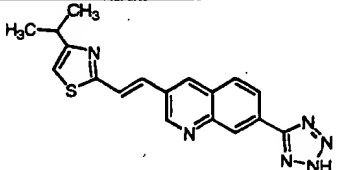
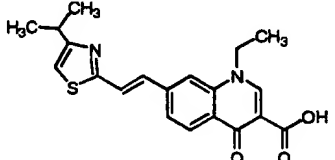
実施例No	MOLSTRUCTURE	LVFX併用	AZT併用
43		1.25	5
44		10	10
45		<=0.63	<=0.63



表 1 (続き)

実施例No	MOLSTRUCTURE	LVFX併用	AZT併用
46		0.63	1.25
47		1.25	2.5
48		20	10

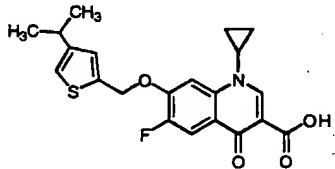
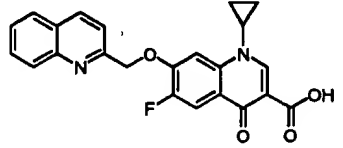
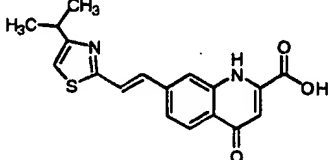
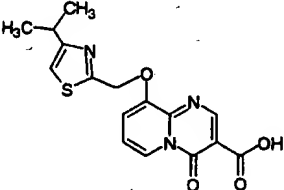
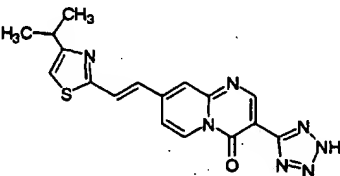
実施例No	MOLSTRUCTURE	LVFX併用	AZT併用
49		20	10
50		10	10
51		40	20

表 1 (続き)

実施例No	MOLSTRUCTURE	LVFX併用	AZT併用
52		20	20
53		-	-
54		20	40
実施例No	MOLSTRUCTURE	LVFX併用	AZT併用
55		-	-
56		-	-
57		-	-

表 1 (続き)

実施例No	MOLSTRUCTURE	LVFX併用	AZT併用
58		-	-
59		2.5	2.5

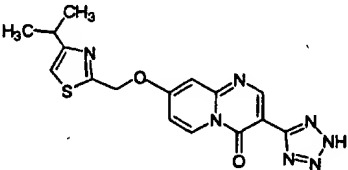
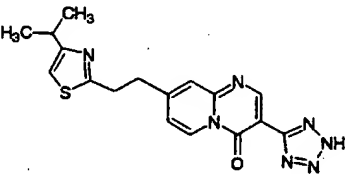
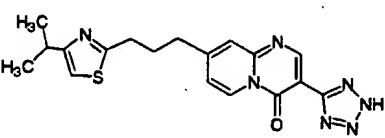
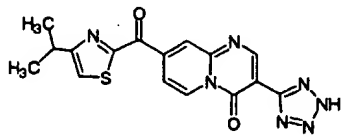
実施例No	MOLSTRUCTURE	LVFX併用	AZT併用
60		1.25	20
61		10	10

表 1 (続き)

実施例No	MOLSTRUCTURE	LVFX併用	AZT併用
62		32	—
63		—	—

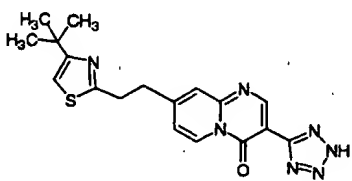
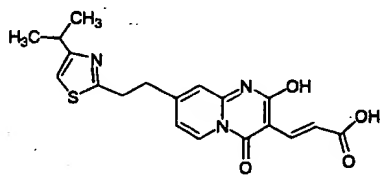
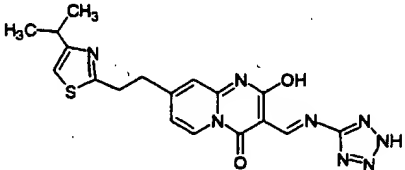
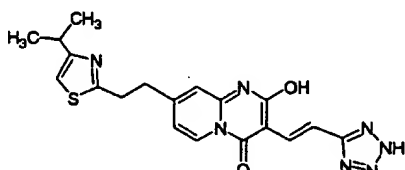
実施例No	MOLSTRUCTURE	LVFX併用	AZT併用
64		1.25	10
65		1.25	40

表1(続き)

実施例No.	MOLSTRUCTURE	LVFX併用	AZT併用
66		10	40
67		10	—

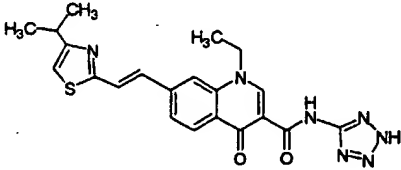
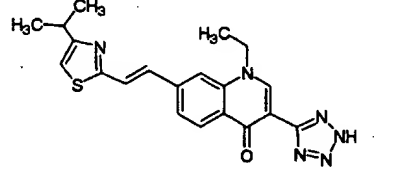
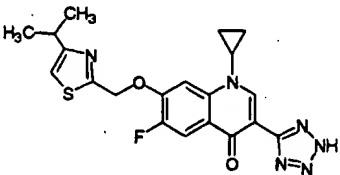
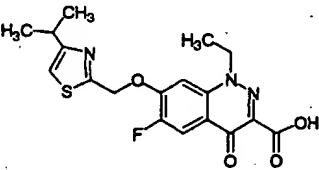
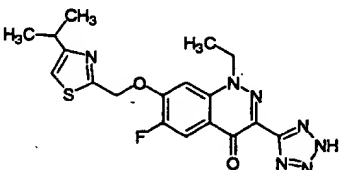
実施例No.	MOLSTRUCTURE	LVFX併用	AZT併用
68		2.5	>20
69		<=0.625	5

表 1 (続き)

実施例No	MOLSTRUCTURE	LVFX併用	AZT併用
70		1.25	10
71		10	—
72		4	16

## 実施例 7 3

## (1)ファーマコフォアの算出

表 1 に示した実施例 1、実施例 10、実施例 15、実施例 27、実施例 37、実施例 49、及び実施例 70 の化合物について CATALYST™ のコンホメーションサーチ機能を用い、発生させるコンホメーションのエネルギーの許容範囲を 20kcal/mol、最大コンホメーション数 250 とし、Best Quality で計算した。次に発生させたコンホメーション全てを化合物情報に登録した。これらすべての化合物を使用し、CATALYST™ のファーマコフォア (Hypothesis) 発生機能の一つである CATALYST/HipHop を用い、ファーマコフォアを算出した。得られた結果のうち、最も妥当性の高いものを選出した。

得られたファーマコフォアを図 1 に示した。図中の各サイトは中心より半径 1.

7 Åの球として表示している。ただし、サイト1及び4に関しての許容範囲はそれぞれの中心より半径 (Tolerance) 2 Åの球である。また、得られたファーマコフォアにすべての化合物を重ね合わせた結果を図2に示した。化合物の重ねあわせはCATALYST™のCompare/Fit機能を用いて行った。図2中、水素原子は表示していない。また、図中、球の部分にあたる範囲がそれぞれのサイトを示しているが、サイト1及び4に関しては半径1.7 Åの球として示してある (実際の許容範囲は2 Åの半径の球である)。また、図3ないし図9には、それぞれの化合物がどのように本ファーマコフォアに重なり合うかを示した。図3は実施例1の化合物、図4は実施例10の化合物、図5は実施例15の化合物、図6は実施例27の化合物、図7は実施例37の化合物、図8は実施例49の化合物、図9は実施例70の化合物について各々示した。

#### (2)ファーマコフォアに化合物が適合するか否かの確認

このファーマコフォアに化合物が適合するか否かの確認は、以下のように行うことができる。化合物のコンメーションを例えばCATALYST™, CHARMM, MMFF等の分子力場法、及びMOPAC等の分子軌道法プログラム (これらは一例であり、これらのプログラムに限定されることはない) を用いて算出する。それぞれのコンホメーションをCATALYST™等のプログラムを用いて、またはマニュアルで個々にファーマコフォアに重ね合わせる。上記の4つのサイトをその部分構造が占有する化合物、又は4つのサイトにその部分構造が触れる化合物は、ファーマコフォアに適合する化合物とみなすことができ、緑膿菌薬剤排出ポンプ阻害活性を有する化合物であると判定できる。より具体的には、化合物がファーマコフォアに重ね合わされた時、それぞれのサイトに対して、そのサイトのFeatureに一致する部分構造中の構成原子がそのサイトから0.5~3 Å以内に入る場合、より好ましくはサイト1及びサイト4については2 Å、サイト2及びサイト3については1.7 Å以内の許容範囲 (Tolerance) 内に入る場合、その化合物はファーマコフォアに適合する判定される。

例えば、図3～7及び図9に示したように、それぞれの化合物の部分構造は各サイトの中心から1.7 Åの半径で発生させた球内を占有しており、上記の許容範囲を満足している。また、図8に示した化合物はサイト2及びサイト3に関してその部分構造が各サイトの中心から1.7 Åの半径で発生させた球内に入り、サイト1及びサイト4に関しては、同様に発生させた中心から半径1.7 Åの球に部分構造が触れ、2 Å以内に入っている。従って、上記の許容範囲を満足すると判定される。

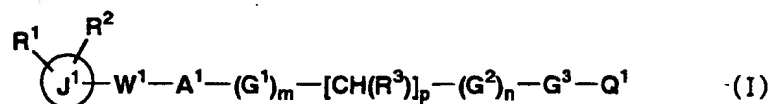
#### 産業上の利用可能性

本発明の医薬は、微生物の薬剤排出ポンプを阻害する作用を有しており、微生物が抗微生物薬に対して耐性化するのを防止するとともに、すでに耐性化した微生物に対して脱耐性化する作用を有している。従って、本発明の医薬は、例えば抗微生物薬の投与と組み合わせて用いることにより、微生物感染症の予防及び／又は治療に優れた効果を発揮することができる。



## 請求の範囲

1. 微生物感染症の予防及び／又は治療方法であって、下記の一般式 (I) :



〔式中、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を示すか、あるいは $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ が互いに結合してそれらが置換する $\text{J}^1$ の2個の隣接する環構成原子とともに形成する5～7員の飽和又は不飽和の環を示し；

$\text{R}^3$ は水素原子、水酸基、又はアルコキシ基を示し；

$\text{J}^1$ は5員又は6員の芳香族ヘテロ環を示し；

$\text{W}^1$ は $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONH}-$ 、及び $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ からなる群から選ばれる基（上記の基の左側が $\text{J}^1$ の環構成原子に結合する）又は単結合を示し；

$\text{A}^1$ は置換基を有していてもよいフェニレン基、置換基を有していてもよいピリジンジイル基、置換基を有していてもよいフランジイル基、置換基を有していてもよいチオフェンジイル基、置換基を有していてもよいベンゾフランジイル基、置換基を有していてもよいベンゾ〔b〕チオフェンジイル基、置換基を有していてもよいベンゾオキサゾールジイル基、置換基を有していてもよいベンゾチアゾールジイル基、置換基を有していてもよいピリド〔1, 2-a〕ピリミジンジイル基、置換基を有していてもよいキナゾリンジイル基、置換基を有していてもよ

いベンゾトリアジンジイル基、置換基を有していてもよい2H-クロメンジイル基、置換基を有していてもよいキノリン-4-オンジイル基、置換基を有していてもよいアザキノリン-4-オンジイル基、置換基を有していてもよいキノリンジイル基、置換基を有していてもよいチアジャソロ[3, 2-a]ピリミジンジイル基、又は置換基を有していてもよいチアソロ[3, 2-a]ピリミジンジイル基を示し；

$G^1$ は酸素原子、カルボニル基、エチニル基、 $-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}-$ 、 $-(\text{CH}_2)-\text{N}(\text{R}^5)-\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^8)-$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^9)-$ 、 $-\text{C}(=\text{CHR}^{10})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{12})-$ 、 $-\text{NHCO}-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})-$ 、 $-\text{CONH}-\text{C}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})-$ 、又は $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_q-$ （式中、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、及び $\text{R}^9$ はそれぞれ独立に水素原子、水酸基、又は置換基を有していてもよいアルキル基を示し； $\text{R}^{10}$ はシアノ基、カルボキシ基、又は置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基を示し； $\text{R}^{11}$ 及び $\text{R}^{12}$ はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、又は置換基を有していてもよいアリール基を示すか、あるいは $\text{R}^{11}$ 及び $\text{R}^{12}$ が互いに結合して形成する環を示し； $\text{R}^{13}$ 及び $\text{R}^{14}$ はそれぞれ独立に水素原子又はアルキル基を示すか、あるいは $\text{R}^{13}$ 及び $\text{R}^{14}$ が互いに結合して形成するアルキレン基を示し； $\text{R}^{15}$ 及び $\text{R}^{16}$ はそれぞれ独立に水素原子又はアルキル基を示すか、あるいは $\text{R}^{15}$ 及び $\text{R}^{16}$ が互いに結合して形成するアルキレン基を示し； $q$ は0～5の整数を示す）を示し；

$p$ は0から3の整数を示し；

$G^2$ は置換基を有していてもよいフェニレン基、置換基を有していてもよいフランジイル基、置換基を有していてもよいテトラヒドロフランジイル基、置換基を有していてもよいピリジンジイル基、置換基を有していてもよいチアゾリンジイル基、置換基を有していてもよいイソオキサゾリンジイル基、置換基を有していてもよい1, 3-ジオキサランジイル基、置換基を有していてもよいチオフェンジイル基、置換基を有していてもよいピリミジンジイル基、 $-\text{C}(\text{R}^{17})=\text{C}(\text{R}^{18})-[\text{C}(\text{R}$

$^{19}) = C(R^{20})]_y -$  (式中、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、及び $R^{20}$ はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、又は置換基を有していてもよいアリール基を示すか、あるいは $R^{17}$ と $R^{18}$ とが互いに結合して形成する環、及び／又は $R^{19}$ と $R^{20}$ と互いに結合して形成する環を示し、 $y$ は0から3の整数を示す)、又は $-C(R^{21})(R^{22})-C(R^{23})(R^{24})-$  (式中、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、及び $R^{24}$ はそれぞれ独立に水素原子、フェニル基、又は炭素数1～6のアルキル基を示すか、 $R^{21}$ と $R^{22}$ とが互いに結合して形成する環、及び／又は $R^{23}$ と $R^{24}$ とが互いに結合して形成する環を示す。あるいは $R^{21}$ と $R^{23}$ とが互いに結合して形成する環を示す)を示し；

$G^3$ は $-CH_2-$ 又は単結合を示し；

$m$ 及び $n$ はそれぞれ独立に0又は1の整数を示し；及び

$Q^1$ は酸性基を示す〕で表される化合物、生理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法。

2. 抗微生物薬に対して耐性を獲得した微生物を脱耐性化させる方法であって、請求の範囲第1項に記載の一般式(I)で表される化合物、生理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物の有効量を該微生物に接触させる工程を含む方法。

3. 抗微生物薬に対する微生物の耐性獲得を阻害する方法であって、請求の範囲第1項に記載の一般式(I)で表される化合物、生理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物の有効量を該微生物に接触させる工程を含む方法。

4. 抗微生物薬の作用を増強する方法であって、請求の範囲第1項に記載の一般式(I)で表される化合物、生理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法。

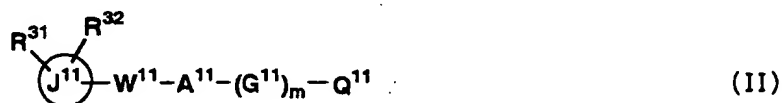
5. 微生物の抗微生物薬に対する感受性を増大する方法であって、請求の範囲第1項に記載の一般式(I)で表される化合物、生理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物の有効量を該微生物に接触させる工程を含む方法。

6. 微生物が緑膿菌である請求の範囲第1項ないし第5項のいずれか1項に記載の

医薬。

7. 請求の範囲第1項に記載の一般式(I)で表される化合物、生理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物と抗微生物薬とを含む微生物感染症の予防及び/又は治療のための医薬組成物。

8. 下記の一般式(II):



〔式中、 $\text{R}^{31}$ 及び $\text{R}^{32}$ はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を示すか、あるいは $\text{R}^{31}$ 及び $\text{R}^{32}$ が互いに結合してそれらが置換する $\text{J}^{11}$ の2個の隣接する環構成原子とともに形成する6員環を示し；

$\text{J}^{11}$ は5員又は6員の芳香族ヘテロ環を示し；

$\text{W}^{11}$ は $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONH}-$ 、及び $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ からなる群から選ばれる基（上記の基の左側が $\text{J}^{11}$ の環構成原子に結合する）又は単結合を示し；

$\text{A}^{11}$ は置換基を有していてもよいピリジンジイル基、置換基を有していてもよいピリド[1, 2-a]ピリミジンジイル基、置換基を有していてもよいキノリン-4-オンジイル基、置換基を有していてもよいアザキノリン-4-オンジイル基、置換基を有していてもよいキノリンジイル基、置換基を有していてもよいチアジアゾロ[3, 2-a]ピリミジンジイル基、又は置換基を有していてもよいチアゾロ[3, 2-a]ピリミジンジイル基を示し；

$G^{11}$ は酸素原子、カルボニル基、エチニル基、 $-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{33})\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{34})\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{35})-$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{36})-$ 、 $-\text{C}(=\text{CH}\text{R}^{37})-$ 、又は $-\text{C}(\text{R}^{38})=\text{C}(\text{R}^{39})-$ （式中、 $\text{R}^{33}$ 、 $\text{R}^{34}$ 、 $\text{R}^{35}$ 、 $\text{R}^{36}$ 、 $\text{R}^{37}$ 、 $\text{R}^{38}$ 、及び $\text{R}^{39}$ はそれぞれ独立に水素原子又は置換基を有していてもよいアルキル基を示す）を示し；

$m$ は0又は1の整数を示し；及び

$Q^{11}$ は酸性基を示す〕で表される化合物、その塩、又はそれらの水和物。

9. 請求の範囲第7項に記載の一般式（II）で表される化合物、生理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物を有効成分として含む医薬。

10. 微生物感染症の予防及び／又は治療のための医薬である請求の範囲第9項に記載の医薬。

11. 以下の4つのサイトを以下の許容範囲内：

Site	Feature	x (Å)	y (Å)	z (Å)	Tolerance (Å)
1	Hydrophobic	8.839	-0.324	1.49	2
2	Hydrophobic	4.819	1.836	-0.29	1.7
3	Hydrophobic	-1.722	-0.964	0.89	1.7
4	Negative Ionizable	-8.636	-1.067	-2.554	2

で占有する部分構造を有し、緑膿菌薬剤排出ポンプ阻害作用を有することを特徴とする化合物、その塩、又はそれらの水和物。

12. 緑膿菌薬剤排出ポンプ阻害活性が $40\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下である請求の範囲第11項に記載の化合物、その塩、又はそれらの水和物。

13. 請求の範囲第1項に記載の一般式（I）で表される請求の範囲第11項又は第12項に記載の化合物、その塩、又はそれらの水和物。

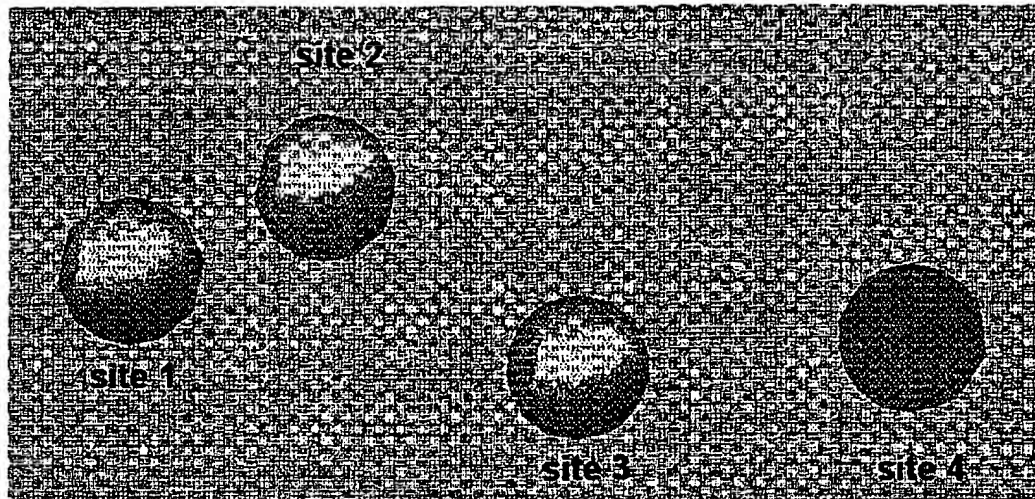
14. 請求の範囲第8項に記載の一般式（II）で表される請求の範囲第11項又は第12項に記載の化合物、その塩、又はそれらの水和物。

15. 請求の範囲第11項ないし第14項のいずれか1項に記載の化合物、生理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物を含む薬剤排出ポンプ阻害剤。

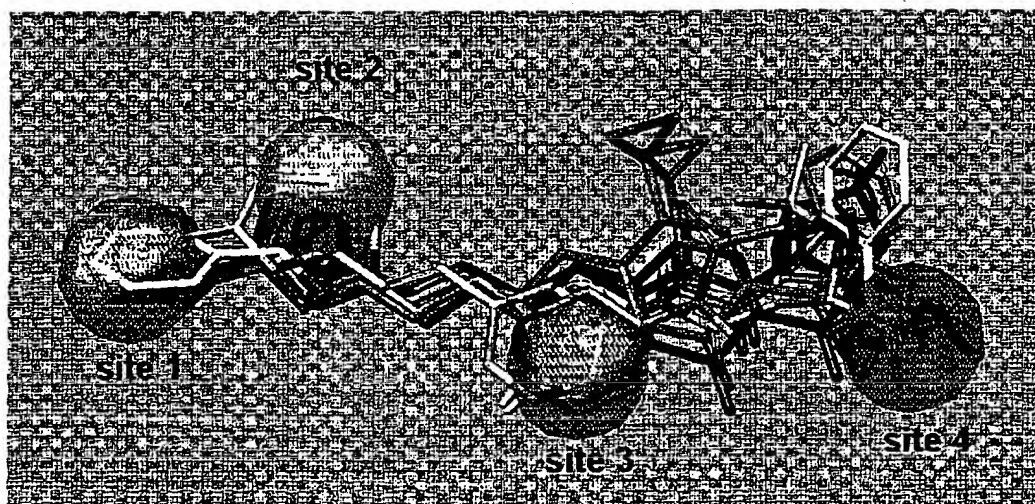
16. 請求の範囲第11項ないし第14項のいずれか1項に記載の化合物、生理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物を有効成分として含む微生物感染症の予防及び／又は治療のための医薬。

17. 緑膿菌薬剤排出ポンプ阻害活性を有する化合物をスクリーニングする方法であって、コンピュータプログラムにより、及び／又は実験的な3次元構造解析により被験化合物の部分構造が請求の範囲第11項に記載の4つのサイトを請求の範囲第11項に記載の許容範囲内で占有するか否かを判定する工程を含む方法。

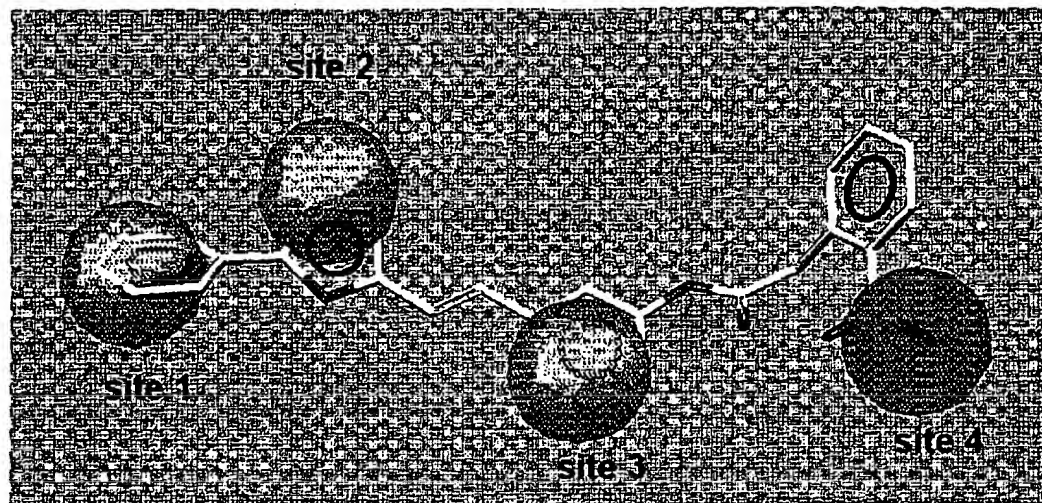
第1図



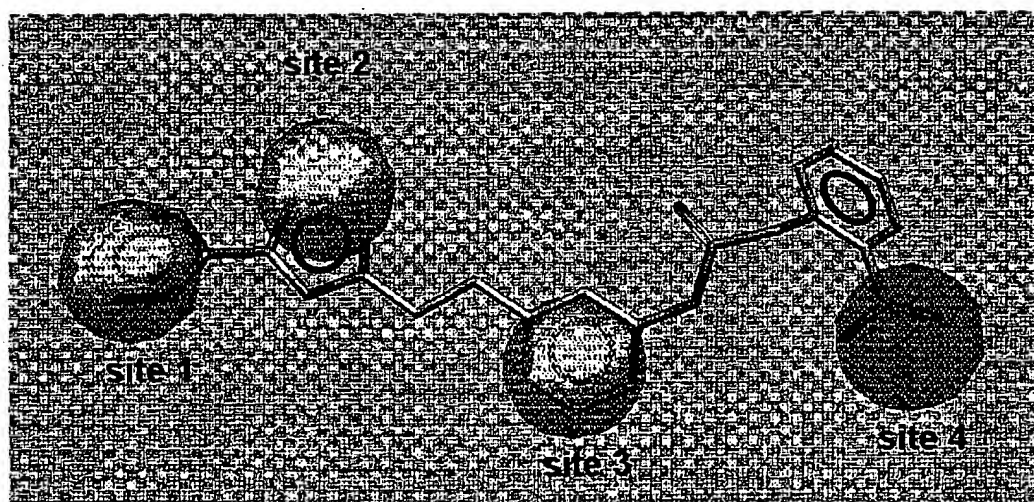
第2図



第3図

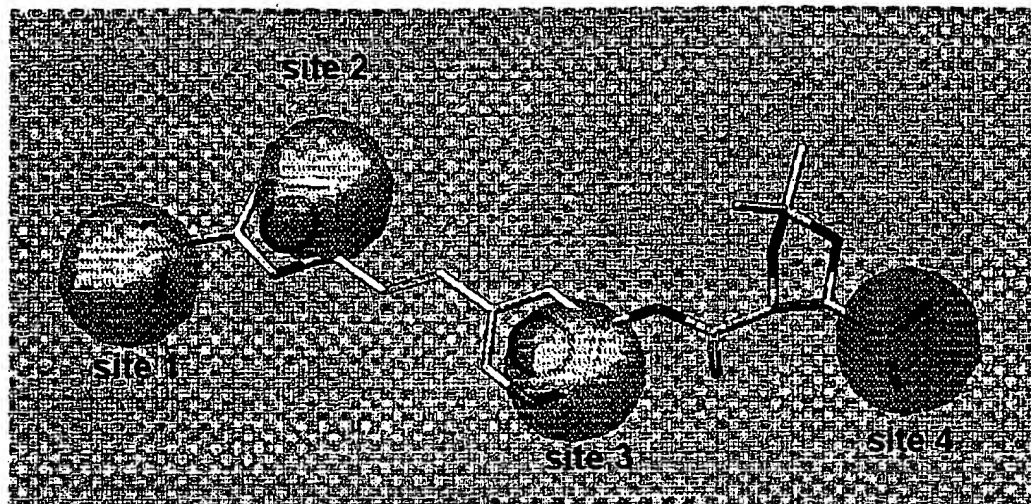


第4図

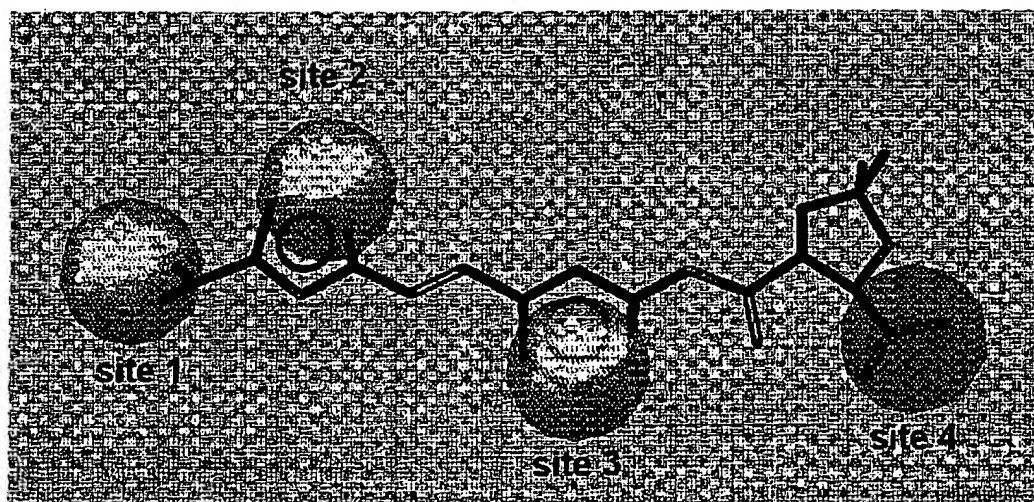




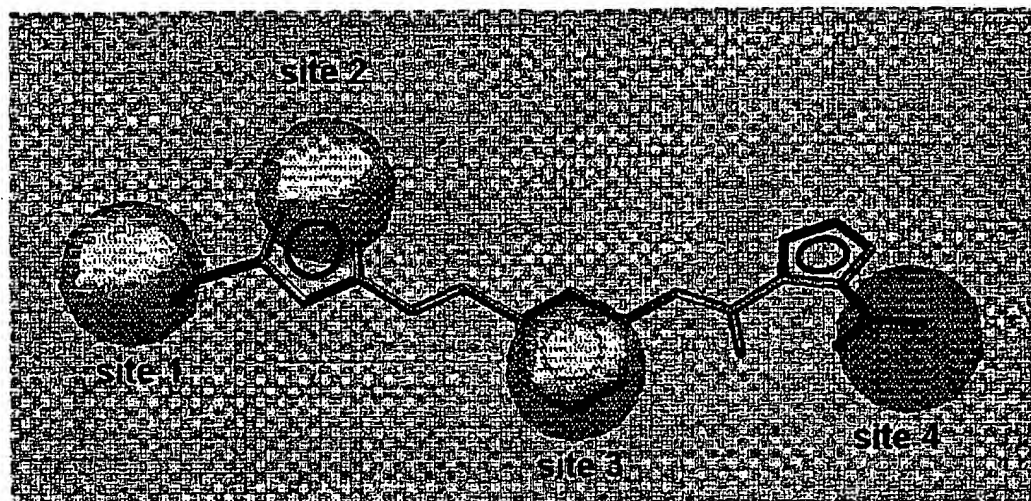
第5図



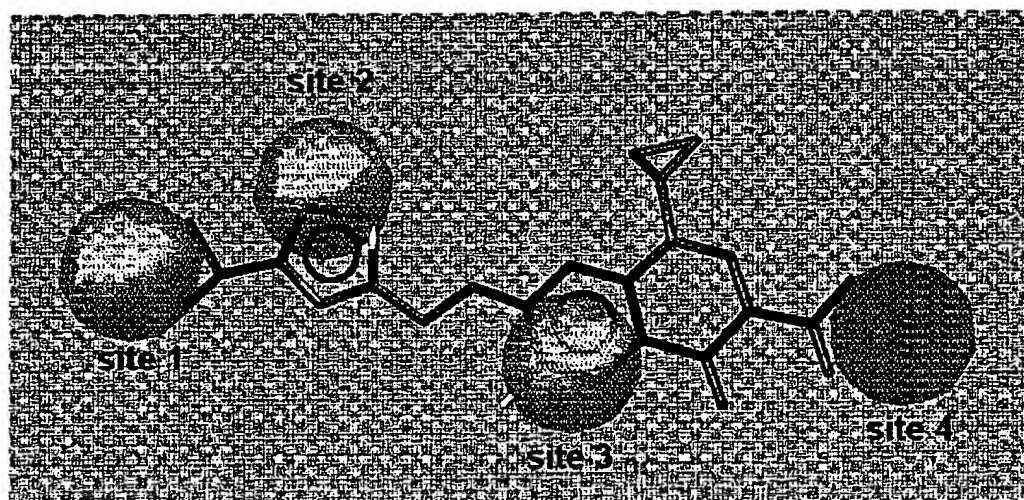
第6図



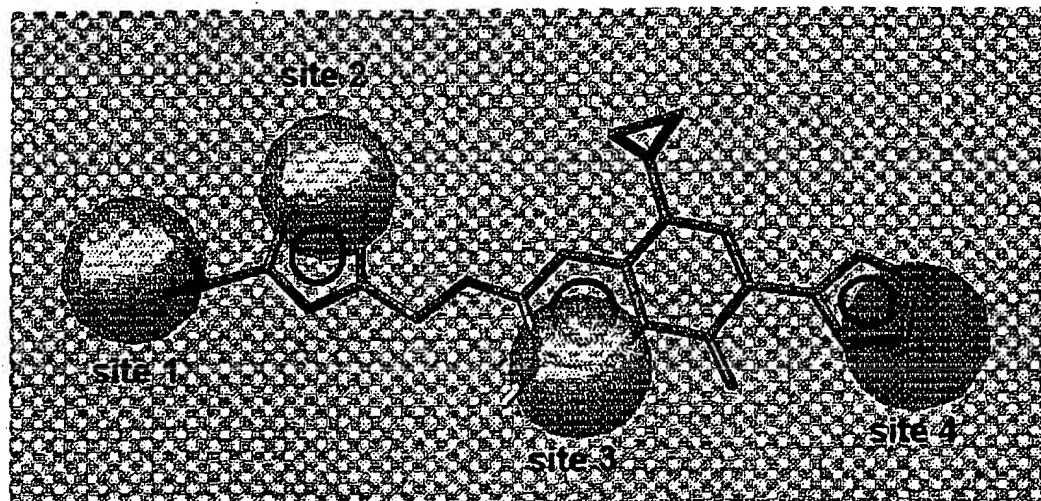
第7図



第8図



第9図



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/07565

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.<sup>7</sup> C07D213/30, 277/26, 28, 32, 44, 215/14, 56, 307/52, 513/04, 263/56, 417/04, 06, 12, 14, 285/08, 498/06, 471/04, 237/28, 409/12, A61K31/426, 427, 47, 341, 437, 423, 44, 433, 4439, 4709, 4738, 4375, 502, 5383, A61P31/04, G01N33/15, 50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.<sup>7</sup> C07D213/00-30, 277/00-44, 215/00-56, 307/00-52, 513/00-04, 263/00-56, 417/00-14, 285/00-08, 498/00-06, 471/00-04, 237/00-28, 409/00-12, A61K31/00-5383, A61P31/00-04, G01N33/00-50

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO, 98/17625, A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 30 April, 1998 (30.04.98), entire description; especially, Claims & AU, 4722197, A	2,3,5-14,16 15,17
X Y	WO, 96/33285, A1 (MICROCIDE PHARMACEUTICALS, INC.), 24 October, 1996 (24.10.96), entire description & JP, 11-503913, A & WO, 823942, A & US, 5989832, A	11-16 2,3,5-10,17
X Y	WO, 99/36442, A (THE UAB RESEARCH FOUNDATION), 22 July, 1999 (22.07.99), entire description; especially, description, 47-51 etc. & EP, 1047692, A1	7-14,16 2,3,5,6,15,17
X Y	US, 3870712, A (ELI LILLU AND COMPANY), 11 March, 1975 (11.03.75), entire description; especially, Columns 1, 5; EXAMPLE 8 etc. & US, 3799929, A	7-14,16 2,3,5,6,15,17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
11 January, 2001 (11.01.01)

Date of mailing of the international search report  
23 January, 2001 (23.01.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/07565

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP, 44-13952, B (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 21 June, 1969 (21.06.69), entire description; especially, compound Nos. (I), (II) etc. (Family: none)	7-14, 16 2, 3, 5, 6, 15, 17
X Y	JP, 44-2219, B (Koji MIURA), 30 January, 1969 (30.01.69), entire description; especially, working example 2 (Family: none)	7-14, 16 2, 3, 5, 6, 15, 17
X Y	FR, 1458066, A (C.F. BOEHRINGER & SOEHNE G.M.B.H.), 10 November, 1966 (10.11.66), entire description; especially, Example 2, etc. (Family: none)	7-14, 16 2, 3, 5, 6, 15, 17
X Y	NISHIGAKI, S.; YONEDA, F.; OGIWARA, K.; NAITO, T.; DOHMORI, R.; KADOYA, S.; TANAKA, Y.; TAKAMURA, I. Synthesis of 1-substituted 1,4-dihydro-7-[2- (5-nitro-2-furyl)vinyl]-4-oxo-1,8-naphthyridine derivatives. I.Chem. Pharm. Bull., 1969, Vol.17, No.9, pp.1827-1831 entire description; especially, compound Nos. (VIII), (V) etc.	7-14, 16 2, 3, 5, 6, 15, 17
Y	LI, X.-A.; LIVERMORE, D.M.; NIKAIDO, H. Role of Efflux Pumps(s) in Intrinsic Resistance of Pseudomonas aeruginosa: Resistance to Tetracycline, Chloramphenicol, and Norfloxacin. Antimicrob.Chemth., 1994, Vol.38, No.8, pp.1732-1734 entire description	2, 3, 5, 6, 15, 17
Y	GREENE, J.; KAHN, S.; SAVOJ, H.; SPRAGUE, P.; TEIG, S. Chemical Function Queries for 3D Database Search. J.Chem.Inf.Comput.Sci., 1994, No.34, p.1297-1308 entire description	2, 3, 5, 6, 15, 17
X	WO, 96/2507, A1 (ABOTT LABORATORIES), 01 February, 1996 (01.02.96), especially, description, page 64, Example 64, Step 3 & US, 5512581, A & EP, 772594, A	8, 9, 11-14
X	EP, 786457, A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO.LTD.) 30 July, 1997 (30.07.97) especially, page 43, Reference Example 43 etc. & JP, 3061862, B2 & US, 5981559, A & WO, 96/11916, A1	8, 9, 11-14
X	US, 4891428, A (SHERING AKTIENGESLLSCHAFT), 02 January, 1990 (02.01.90), especially, Examples 11, 22, 51 etc. & JP, 62-123185, A & EP, 216360, A1	8, 9, 11-14
X	US, 5936977, A (SSPHARMACEUTICAL CO., LTD.), 10 August, 1999 (10.08.99), especially, Column 37, the last 2 lines etc. & WO, 98/13348, A1 & EP, 882714, A1	8, 9, 11-14
X	WO, 93/22312, A1 (SRI INTERNATIONAL), 11 November, 1993 (11.11.93),	8, 9, 11-14

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/07565

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	especialy, description, page 26, compound Nos. III-5, 10, etc. & JP, 7-506369, A & EP, 638079, A1	
X	WO, 93/22315, A1 (SRI INTERNATIONAL), 11 November, 1993 (11.11.93), especialy, description, page 11; page 23, compound No. III-7 etc. & AU, 931199, A1	8,9,11-14
X	WO, 99/50304, A1 (CASF AKTIENGESELLSCHAFT), 28 October, 1999 (28.10.99), especialy, description, page 33, compound b), etc. & AU, 9939271, A & DE, 19817459, A1	8,9,11-14
X	GB, 1305820, A (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED), 07 February, 1973 (07.02.73), especialy, page 4, line 18, etc. & DE, 2145423, A & FR, 2108023, A5	8,9,11-14
X	WO, 98/57957, A1 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 23 December, 1998 (23.12.98), entire description, especialy, compound Nos.1a-2,4 etc. & AU, 9880335, A1	8,9,11-14
X	WO, 97/03967, A1 (RHONE POULENC RORER LIMITED), 06 February, 1997 (06.02.97), especialy, description, page 117, REFERENCE EXAMPLES 11(a), (c), (d) etc. & AU, 9665268, A1	8,9,11-14
X	CHUPP, J. P.; MOLYNEAUX, J. M., "Derivation of fluorine-containing pyridinedicarboxylates. III. Regioselective anion chemistry at the 2- and 4-position." J. Heterocycl. Chem., 1989, Vol.26, No.6, pp.1771-1780 especialy, compound No. 3b	8,9,11-14
X	DEJOHN, D.; DOMAGALA, J. M.; KALTENBRONN, J. S.; KROLLS, U. Functionalization of substituted 2(1H)- and 4(1H)-pyridones. III. The preparation of substituted 6-vinyl-1,2-dihydro-2-oxo- and 1,4-dihydro-4-oxo-3-pyridinecarboxylic acids through the chemistry of pyridone dianions. J. Heterocycl. Chem., 1983, Vol.20, No.5, pp.1295-1302 especialy, p.1296, Entry 3-8, etc.	8,9,11-14
X Y	Chemical Abstracts, Vol.115, 1991, abstract No.105447 ROZENBLIT, A.; GOLENDER, V.; SUKHOVA, N.; LUKEVICS, E. Computer-aided prediction and study of biological properties of nitrofurylvinyl(polyenyl)quinolines. Khim.-Farm. Zh., 25(5), 55-8 (Russian) 1991. Registry No.5774-31-2 4-Quinolinecarboxylic acid, 2-[2-(5-nitro-2-furanyl)ethenyl]- 59666-11-4 4-Quinolinecarboxylic acid, 7-chloro-2-[2-(5-nitro-2-furanyl)ethenyl]-	15-17

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/07565

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	73263-92-0 4-Quinolinecarboxylic acid, 6-methoxy-2-[2-(5-nitro-2-furanyl)ethenyl]-	
X	Chemical Abstracts, Vol.92, 1980, abstract No.157718	8-14
Y	Sukhova, N. M.; Lidaks, M.; Zidermane, A.; Voronova, V. A.; Kauss, V.; Katlaps, I. Search for new drugs in a series of furan derivatives. Konf. Khim. Tekhnol. Furanovykh Soedin., [Tezisy Dokl.], 3rd, pp.97-8. (Russian) 1978. Registry No. 5774-31-2 4-Quinolinecarboxylic acid, 2-[2-(5-nitro-2-furanyl)ethenyl]- 26170-82-1 4-Quinolinecarboxylic acid, 2-[2-(2-furanyl)ethenyl]-	15-17
	73263-92-0 4-Quinolinecarboxylic acid, 6-methoxy-2-[2-(5-nitro-2-furanyl)ethenyl]-	
X	Chemical Abstracts, Vol.72, 1970, abstract No.111193	8-14
Y	Lipkin, A. E.; Besspalova, Zh. P. Synthesis based on 2-methyl-4-quinolinecarboxylic acid. Khim.-Farm. Zh., 4(1), 24-6 (Russian) 1970. Registry No.5774-31-2 4-Quinolinecarboxylic acid, 2-[2-(5-nitro-2-furanyl)ethenyl] 26170-82-1 4-Quinolinecarboxylic acid, 2-[2-(2-furanyl)ethenyl]- 26170-84-3 4-Quinolinecarboxylic acid, 2-[2-(2-thienyl)ethenyl]- 26280-17-1 4-Quinolinecarboxylic acid, 2-[2-(5-nitro-2-thienyl)ethenyl]-	15-17
X	Chemical Abstracts, Vol.66, 1967, abstract No.75885	7-14
Y	Fujita, Akio; Nakata, Minoru; Minami, Shinsaku; Takamatsu, Hideji Nitrofuran derivatives. VI. Synthesis of 2-[2-(5-nitro-2-furyl) vinyl] pyridinemethanol and 2-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl] pyridinecarboxylic acid derivatives. Yakugaku Zasshi, 86(11), 1014-21 (Japanese) 1966. Registry No.1030-71-3 Picolinic acid, 6-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]- 1030-72-4 Nicotinic acid, 6-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-	2,3,5,6,15,17
X	Chemical Abstracts, Vol.108, 1988, abstract No.142146 Inorg. Chem., 27(7), 1167-73 (English) 1988.	8,11-14
X	Chemical Abstracts, Vol.106, 1987, abstract No.196227 Tap Chi Hoa Hoc, 23(5), 9-11 (Vietnamese) 1985.	8,11-14
X	Chemical Abstracts, Vol.103, 1985, abstract No.87754	8-14,16
Y	Yiyao Gongye, 16(2), 66-8, 91 (Chinese) 1985.	15,17
X	Chemical Abstracts, Vol.100, 1984, abstract No.138915	8,11-14

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/07565

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Khim. Geterotsikl. Soedin. (11), 1521-3 (Russian) 1983.	
X	Chemical Abstracts, Vol. 92, 1980, abstract No. 128023 Khim. Geterotsikl. Soedin. (9), 1194-200 (Russian) 1979.	8, 11-14
X	Chemical Abstracts, Vol. 89, 1978, abstract No. 109013 Tezisy Dokl. - Resp. Konf. Molodykh Uch.-Khim., 2nd, Volume 1, 14-15. Akad. Nauk Est. SSR, Inst. Khim.: Tallinn, USSR. (Russian) 1977.	8, 11-14
X	Chemical Abstracts, Vol. 78, 1973, abstract No. 97460 J. Heterocycl. Chem., 9(6), 1203-7 (English) 1972.	8, 11-14



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/07565

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1,4  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
They pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☒ Claims Nos.: 1-17  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
(See extra sheet.)
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

(See extra sheet.)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/07565

Continuation of Box Nos. I, II of continuation of first sheet (1)

The general formulae (I) and (II) of the compounds as described in claims 1 and 8 are variable in most of the structures thereof and thus there is no novel and important chemical structure common to compounds involved therein. Accordingly, it is impossible to comprehend any general single inventive concept on the basis of the description of these claims. It is stated that each substituent in the general formulae is not particularly specified in the substituent type. In addition, such a substituent may further have other substituents, which makes the scope thereof unclear. Furthermore, the substituents Q1 and Q11 are merely defined each as "an acidic group" in claims and thus the scope thereof is unclear. In the illustration of Q1 and Q11 in the description, moreover, alkoxy groups, etc., which are not regarded as acidic groups in general, are also included in the scope thereof. That is to say, the contents of the description are not well-organized.

As in claim 11, compounds which are defined merely by the site distance without using any chemical structure are substantially unclear.

In this international search report, therefore, prior art search has been practiced exclusively on the compounds of the general formulae (I) and (II) wherein:

W1 and W11 represent each -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O- or -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

G3 is a single bond;

m, n and p are 0; and

Q1 and Q11 represent each carboxy, fluoromethanesulfonylamido, N-cyanocarboxamido or 5-tetrazolyl.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. <sup>7</sup> C07D213/30, 277/26, 28, 32, 44, 215/14, 56, 307/52, 513/04, 263/56, 417/04, 06, 12, 14, 285/08, 498/06, 471/04, 237/28, 409/12, A61K31/426, 427, 47, 341, 437, 423, 44, 433, 4439, 4709, 4738, 4375, 502, 5383, A61P31/04, G01N33/15, 50

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. <sup>7</sup> C07D213/00-30, 277/00-44, 215/00-56, 307/00-52, 513/00-04, 263/00-56, 417/00-14, 285/00-08, 498/00-06, 471/00-04, 237/00-28, 409/00-12, A61K31/00-5383, A61P31/00-04, G01N33/00-50

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	WO, 98/17625, A1 (第一製薬株式会社) 30. 4月. 1998 (30. 04. 98) 全文献、特に請求の範囲などを参照。 &AU, 4722197, A	2, 3, 5-14, 16 15, 17
X Y	WO, 96/33285, A1 (MICROCIDE PHARMACEUTICALS, INC.) 24. 10月. 1996 (24. 10. 96) 全文献を参照。 &JP, 11-503913, A &WO, 823942, A &US, 5989832, A	11-16 2, 3, 5-10, 17

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11. 01. 01

国際調査報告の発送日

23.01.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

齋藤 恵



4 P 9164

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	WO, 99/36442, A (THE UAB RESEARCH FOUNDATION) 22. 7月. 1999 (22. 07. 99) 全文献、特に、明細書第47-51等を参照。 &EP, 1047692, A1	7-14, 16 2, 3, 5, 6, 15, 17
X Y	US, 3870712, A (ELI LILLU AND COMPANY) 11. 3月. 1975 (11. 03. 75) 全文献、特に、第 1 欄および第 5 欄EXAMPLE 8 等を参照。 &US 3799929 A	7-14, 16 2, 3, 5, 6, 15, 17
X Y	JP, 44-13952, B (第一製薬株式会社) 21. 6月. 1969 (21. 06. 69) 全文献、特に、化合物(I)、(II)等を参照。 (ファミリーなし)	7-14, 16 2, 3, 5, 6, 15, 17
X Y	JP, 44-2219, B (三浦孝次) 30. 1月. 1969 (30. 01. 69) 全文献、特に、実施例 2 等を参照。 (ファミリーなし)	7-14, 16 2, 3, 5, 6, 15, 17
X Y	FR, 1458066, A (C. F. BOEHRINGER & SOEHNE G. M. B. H.) 10. 11月. 1966 (10. 11. 66) 全文献、特に、Example 2 等を参照。 (ファミリーなし)	7-14, 16 2, 3, 5, 6, 15, 17
X Y	NISHIGAKI, S.; YONEDA, F.; OGIWARA, K.; NAITO, T.; DOHMORI, R.; KADOYA, S.; TANAKA, Y.; TAKAMURA, I. Synthesis of 1-substituted 1,4-dihydro-7-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-4-oxo-1,8-naphthyridine derivatives. I. Chem. Pharm. Bull., 1969, Vol. 17, No. 9, p. 1827-1831 全文献、特に、化合物(VIII)、(V)などを参照。	7-14, 16 2, 3, 5, 6, 15, 17
Y	LI, X. -A.; LIVERMORE, D. M.; NIKAI, D. H. Role of Efflux Pumps(s) in Intrinsic Resistance of Pseudomonas aeruginosa: Resistance to Tetracycline, Chloramphenicol, and Norfloxacin. Antimicrob. Chemth., 1994, Vol. 38, No. 8, p. 1732-1734 全文献を参照。	2, 3, 5, 6, 15, 17
Y	GREENE, J.; KAHN, S.; SAVOJ, H.; SPRAGUE, P.; TEIG, S. Chemical Function Queries for 3D Database Search. J. Chem. Inf. Comput. Sci., 1994, No. 34, p. 1297-1308 全文献を参照。	2, 3, 5, 6, 15, 17
X	WO, 96/2507, A1 (ABBOTT LABORATORIES) 1. 2月. 1996 (01. 02. 96) 特に、明細書第 6 4 頁Example 6 4 のStep 3 を参照。 &US, 5512581, A &EP, 772594, A	8, 9, 11-14

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP, 786457, A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 30. 7月. 1997 (30. 07. 97) 特に、第43頁Reference Example 43等を参照。 &JP, 3061862, B2 &US, 5981559, A &WO, 96/11916, A1	8, 9, 11-14
X	US, 4891428, A (SHERING AKTIENGESLLSCHAFT) 2. 1月. 1990 (02. 01. 90) 特に、Example 11, 22, 51等を参照。 &JP, 62-123185, A &EP, 216360, A1	8, 9, 11-14
X	US, 5936977, A (SSPHARMACEUTICAL CO., LTD.) 10. 8月. 1999 (10. 08. 99) 特に、第37欄の下2行などを参照。 &WO, 98/13348, A1 &EP, 882714, A1	8, 9, 11-14
X	WO, 93/22312, A1 (SRI INTERNATIONAL) 11. 11月1993 (11. 11. 93) 特に、明細書第26頁の化合物III-5、10等を参照。 &JP, 7-506369, A &EP, 638079, A1	8, 9, 11-14
X	WO, 93/22315, A1 (SRI INTERNATIONAL) 11. 11月1993 (11. 11. 93) 特に、明細書第11, 23頁の化合物III-7等を参照。 &AU, 931199, A1	8, 9, 11-14
X	WO, 99/50304, A1 (CASF AKTIENGESELLSCHAFT) 28. 10月. 1999 (28. 10. 99) 特に、明細書第33頁のb) の化合物などを参照。 &AU, 9939271, A &DE, 19817459, A1	8, 9, 11-14
X	GB, 1305820, A (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED) 7. 2月. 1973 (07. 02. 73) 特に、第4頁第18行などを参照。 &DE, 2145423, A &FR, 2108023, A5	8, 9, 11-14
X	WO, 98/57957, A1 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 23. 12月. 1998 (23. 12. 98) 全文献、特に、化合物1a-2, 4など多数を参照。 &AU, 9880335, A1	8, 9, 11-14

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 97/03967, A1 (RHONE POULENC RORER LIMITED) 6. 2月. 1997 (06. 02. 97) 特に、明細書第117頁REFERENCE EXAMPLE 11(a), (c), (d)等を参照。 &AU, 9665268, A1	8, 9, 11-14
X	CHUPP, J. P.; MOLYNEAUX, J. M. Derivation of fluorine-containing pyridinedicarboxylates. III. Regioselective anion chemistry at the 2- and 4-position. J. Heterocycl. Chem., 1989, Vol. 26, No. 6, p. 1771-1780 特に、化合物 3 b を参照。	8, 9, 11-14
X	DEJOHN, D.; DOMAGALA, J. M.; KALTENBRONN, J. S.; KROLLS, U. Functionalization of substituted 2(1H)- and 4(1H)-pyridones. III. The preparation of substituted 6-vinyl-1,2-dihydro-2- oxo- and 1,4-dihydro-4-oxo-3-pyridinecarboxylic acids through the chemistry of pyridone dianions. J. Heterocycl. Chem., 1983, Vol. 20, No. 5, p. 1295-1302 特に、p. 1296のEntry3-8などを参照。	8, 9, 11-14
X	Chemical Abstracts, Vol. 115, 1991, abstract No. 105447	8-14
Y	ROZENBLIT, A.; GOLENDER, V.; SUKHOVA, N.; LUKEVICS, E. Computer-aided prediction and study of biological properties of nitrofurylvinyl (polyenyl) quinolines. Khim.-Farm. Zh., 25(5), 55-8 (Russian) 1991. Registry No. 5774-31-2 4-Quinolinecarboxylic acid, 2-[2-(5-nitro-2- furanyl)ethenyl]- 59666-11-4 4-Quinolinecarboxylic acid, 7-chloro-2-[2-(5- nitro-2-furanyl)ethenyl]- 73263-92-0 4-Quinolinecarboxylic acid, 6-methoxy-2-[2- (5-nitro-2-furanyl)ethenyl]-	15-17
X	Chemical Abstracts, Vol. 92, 1980, abstract No. 157718	8-14
Y	Sukhova, N. M.; Lidaks, M.; Zidermane, A.; Voronova, V. A.; Kauss, V.; Katlaps, I. Search for new drugs in a series of furan derivatives. Konf. Khim. Tekhnol. Furanovykh Soedin., [Tezisy Dokl.], 3rd, p. 97-8. (Russian) 1978.	15-17

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	Registry No. 5774-31-2 4-Quinolinecarboxylic acid, 2-[2-(5-nitro-2-furanyl)ethenyl]- 26170-82-1 4-Quinolinecarboxylic acid, 2-[2-(2-furanyl)ethenyl]- 73263-92-0 4-Quinolinecarboxylic acid, 6-methoxy-2-[2-(5-nitro-2-furanyl)ethenyl]-	
X	Chemical Abstracts, Vol. 72, 1970, abstract No. 111193	8-14
Y	Lipkin, A. E.; Bepalova, Zh. P. Synthesis based on 2-methyl-4-quinolinecarboxylic acid. Khim.-Farm. Zh., 4(1), 24-6 (Russian) 1970. Registry No. 5774-31-2 4-Quinolinecarboxylic acid, 2-[2-(5-nitro-2-furanyl)ethenyl] 26170-82-1 4-Quinolinecarboxylic acid, 2-[2-(2-furanyl)ethenyl]- 26170-84-3 4-Quinolinecarboxylic acid, 2-[2-(2-thienyl)ethenyl]- 26280-17-1 4-Quinolinecarboxylic acid, 2-[2-(5-nitro-2-thienyl)ethenyl]-	15-17
X	Chemical Abstracts, Vol. 66, 1967, abstract No. 75885.	7-14
Y	Fujita, Akio; Nakata, Minoru; Minami, Shinsaku; Takamatsu, H ideji Nitrofuran derivatives. VI. Synthesis of 2-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]pyridinemethanol and 2-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]pyridinecarboxylic acid derivatives. Yakugaku Zasshi, 86(11), 1014-21 (Japanese) 1966. Registry No. 1030-71-3 Picolinic acid, 6-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl] - 1030-72-4 Nicotinic acid, 6-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl] -	2, 3, 5, 6, 15, 17

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Chemical Abstracts, Vol. 108, 1988, abstract No. 142146 Inorg. Chem., 27(7), 1167-73 (English) 1988.	8, 11-14
X	Chemical Abstracts, Vol. 106, 1987, abstract No. 196227 Tap Chi Hoa Hoc, 23(5), 9-11 (Vietnamese) 1985.	8, 11-14
X Y	Chemical Abstracts, Vol. 103, 1985, abstract No. 87754 Yiyao Gongye, 16(2), 66-8, 91 (Chinese) 1985.	8-14, 16 15, 17
X	Chemical Abstracts, Vol. 100, 1984, abstract No. 138915 Khim. Geterotsikl. Soedin. (11), 1521-3 (Russian) 1983.	8, 11-14
X	Chemical Abstracts, Vol. 92, 1980, abstract No. 128023 Khim. Geterotsikl. Soedin. (9), 1194-200 (Russian) 1979.	8, 11-14
X	Chemical Abstracts, Vol. 89, 1978, abstract No. 109013 Tezisy Dokl. - Resp. Konf. Molodykh Uch.-Khim., 2nd, Volume 1, 14-15. Akad. Nauk Est. SSR, Inst. Khim.: Tallinn, USSR. (Russian) 1977.	8, 11-14
X	Chemical Abstracts, Vol. 78, 1973, abstract No. 97460 J. Heterocycl. Chem., 9(6), 1203-7 (English) 1972.	8, 11-14



## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 1、4 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
人の身体の治療による処置方法に該当する。
2. ☒ 請求の範囲 1-17 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、  
(別紙を参照。)
3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

(別紙を参照)

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## (第 I 欄および第 II 欄の続き)

請求の範囲 1、8 に記載の化合物の一般式(I)、(II)は、その構造の大部分が可変で、これに含まれる化合物は、新規で重要な化学構造を共有していない。したがって、各請求の範囲の記載から、まとまりのある一つの発明概念を把握することができない。また、一般式中の各置換基は、置換基の種類を特定することなく、さらに別の置換基で置換されていても良いとされその範囲が不明確である。さらに、置換基 Q1、Q11については、請求の範囲には「酸性基」とのみ定義され、その範囲が不明確であるのに加え、明細書の Q1、Q11の説明にはアルコキシなど、一般に酸性基とは認識されていないものまでも含んでおり、内容が整合しない。

また、請求の範囲 11 のように、化学構造を用いず、サイトの距離で示された部分構造で示された化合物はその実体が不明確である。

したがって、本国際調査報告では、明細書の記載を参考にして、請求の範囲に記載の一般式(I)、(II)における

W1、W11が  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$

G3が単結合

m、n、pが 0

Q1、Q11がカルボキシ、フルオロメタンスルホニルアミド、N-シアノカルボキサミド、5-テトラゾリル

であるものに限定して先行技術文献調査を行った。